Série A, N° 3840
N° d'ordre:
4691

T H E S E S

présentées

A L A F A C U L T E D E S S C I E N C E S
D E L ' U N I V E R S I T E D E P A R I S

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Jeanne LENZI née MORAND

I^re^ THESE: Synthèses de composés indoliques et tétrahydrocarbazoliques par cyclisation d'α-aryléaminocétones.

2° THESE : Propositions données par la Faculté

Soutenues le 12 AVR. 1962 devant la commission d'examen.

MM. LEDERER Président
JULIA M. } Examinateurs
CADIOT }

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538127_0005

Série A, N° 3840
N° d'ordre:
4691

T H E S E S

présentées

A L A F A C U L T E D E S S C I E N C E S
D E L ' U N I V E R S I T E D E P A R I S

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Jeanne LENZI née MORAND

I^re THESE: Synthèses de composés indoliques et tétrahydrocarbazoliques par cyclisation d'α-arylaminocétones.

2° THESE : Propositions données par la Faculté

Soutenues le devant la commission d'examen.

MM. LEDERER Président
JULIA M. } Examinateurs
CADIOT }

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen M.ZAMANSKY.

G.JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure
DE BROGLIE	T	Théories physiques
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées
PERES	T	Mécanique des fluides et applications
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST	T	Chimie organique
CHAUDRON	T	Chimie appliquée
WYART	T	Minéralogie et Cristal.
TEISSIER	T	Zoologie
MANGENOT	T	Biologie vég.(Orsay)
AUGER	T	Physique quantique et Relativité
MONNIER	T	Physiologie générale
PIVETEAU	T	Paléontologie
ROCARD	T	Physique (E.N.S.)
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.)
LAFFITTE	T	Chimie générale
FAVARD	T	Géométrie supérieure
COULOMB	T	Physique du Globe
Mle COUSIN	T	Biologie animale (SPCN)
CHRETIEN	T	Chimie minérale
DRACH	T	Zoologie
KASTLER	T	Physique (E.N.S.)
EPHRUSSI	T	Génétique
RIVIERE	T	Géologie SPCN et sédim.
GAUTHERET	T	Biologie vég.(P.C.B.)
LUCAS R.	T	Recherches physiques
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire
ARNULF	T	Optique appliquée
MORAND	T	Physique Enseignement
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.)
FORTIER	T	Mécanique exp.des Fluides
DANJON	T	Astronomie
PETIT	T	Biologie maritime
QUENEY	T	Météorologie et Dynamique atmosphérique
GALLIEN	T	Embryologie
EICHHORN	T	Botanique
DE CUGNAC	T	Biologie vég.(SPCN)
Mle CAUCHOIS	T	Chimie physique
THELLIER	T	Physique du Globe
L'HERITIER	T	Biologie génér.(Orsay)
GRIVET	T	Radioélectricité(Orsay)
PONCIN	T	Mécanique générale
DUBREIL	T	Arithmétique et Théorie des nombres
QUELET	T	Chimie organique
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER	T	Micropaléontologie
JUNG	T	Pétrographie
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique
WIEMANN	T	Chimie Org. et struc.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste (Orsay)
VASSY	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES	T	Théories physiques
AMIEL	T	Chimie générale
HOCART	T	Minéralogie et Cristallog.
J.P.MATHIEU	T	Physique (Optique)
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.)
MAY	T	Zoologie (Orsay)
CHOQUET	T	Théorie des fonct.et Topologie
FELDMANN	T	Biologie vég. marine
GUINIER	T	Physique des Solides(Orsay
JOST	T	Physiologie comparée
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique
SCHWARTZ	T	Calcul diff.et intégral
CHOUARD	T	Physiologie végétale
MALAVARD	T	Aviation (Techn.aéronaut.)
BRELOT	T	Calcul diff.et intégral
NORMANT	T	Synthèse org.générale
BENARD	T	Chimie minérale
BUVAT	T	Botanique(E.N.S.)
DUGUE	T	Statistiques mathémat.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie
ULRICH	T	Physiologie vég.
MARECHAL	T	Optique théor.et appl.
KIRRMANN	T	Théories chimiques
CHADEFAUD	T	Botanique
Mle LE BRETON	T	Physiol.de la Nutrit.
SALEM	T	Mathématiques générales
LELONG	T	Applic.de l'Analyse à la Géom.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comp
EHRESMANN	T	Topologie algébrique
FRANÇON	T	Physique (SPCN)
GLANGEAUD	T	Géographie phys.et Géologie dynamique
GODEMENT	T	Mathématiques(M.P.C.)
PISOT	T	Tech.mathém.de la Phys.
ROCH	T	Géologie
SCHATZMAN	T	Astrophysique
TERMIER	T	Paléontologie stratig.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales
LENNUIER	T	Physique(M.P.C.)
RIZET	T	Génétique (Orsay)
ROUTHIER	T	Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Physique théorique
DIXMIER	T	Mathématiques(M.P.C.)
SOUCHAY	T	Chimie générale
AIGRIN	T	Electrotechnique génér.
BRUSSET	T	Chimie systématique
M.LEVY	T	Phys.théor.des hautes énergies (Orsay)

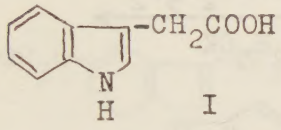
Mme CHAIX T Chimie Biologique
Mme HUREL-PY Biologie vég.(P.C.B.)
PIAUX T Mécan.théor.des Fluides
LEDERER T Chimie Biologique
Mme DUBREIL T Mathém.(Agrégation)
Mme LELONG T Mathématiques (E.N.S.)
BELLAIR T Géologie(SPCN)
COTTE T Physique électricité
DUBOIS J.E.T Chimie organique
LAMOTTE T Zoologie(E.N.S.)
MICHEL A. T Chimie minérale(Orsay)
OLMER T Energétique générale
ROUAULT T Electricité(Orsay)
GAUTHIER T Mécanique appliquée
BARCHEWITZ T Chimie physique
BROSSEL T Physique atomique
BUSER Physiologie comparée
CAMUS Physiologie vég.BMPV
CASTAING T Physique (Orsay)
CURIEN T Minéralo.et Cristallog.
MOYSE T Physiologie vég.(Orsay)
NOIROT Evolution des êtres org.
PANNETIER T Chimie générale (Orsay)
POSSOMPES T Zoologie
PULLMANN T Chimie théorique
TEILLAC T Phys.nucl.et Radioact.
TONNELAT T Biologie physico-chim.
VILLE T Econométrie
WILLEMART Chimie (P.C.B.)
DODE T Chimie (Orsay
FREYMANN T Recherches physiques
GUINOCHET T Biol.vég.SPCN(Orsay)
ROLLET T Chimie (P.C.B.)
Mle JOSIEN T Chimie SPCN
CHEVALLEY T Géométrie algébrique et Théorie des groupes
ARNOULT T Electronique (Orsay)
CHAPELLE T Physique (Orsay)
DELANGE T Mathématiques(Orsay)
DENY T Mathém.génér.(Orsay)
GERMAIN T Mécan.théor.des Fluides
LUCAS G. T Géologie
ALLARD T Chimie physique
BERTHELOT T Phys.fondamentale des hautes Energies(Orsay)
BRICART T Météorologie et Phys. de l'Atmosphère
Mme ALBE-FESSARD Psychophysiologie
FRIEDEL Phys.des Solides(Orsay)
M.JULIA Etudes des Molécules naturelles complexes
LENDER T Biol.animale SPCN(Orsay)
MAGAT Physico-chimie des Radioél.
Mle QUINTIN T Electrochimie
MONOD T Chimie du Métabolisme
BENOIT T Physiol.anim.(Orsay)

DE POSSEL T Analyse numérique
CHARLOT T Chimie analytique
HAISSINSKY T Radiochimie
LEMEE T Physiol.vég.BMPV (Orsay)
GUERIN T Chimie M.P.C. (Orsay)
CHATELET M. Chimie (P.C.B.)
JEAN T Physique nucléaire(Orsay)
MATTLER T Physique SPCN (Orsay)
MICHEL L. Phys.théor.des hautes énergies (Orsay)
BERGERARD Zoologie (Orsay)
BERTEIN Electronique (Orsay)
BOUISSIERES Chimie des Radioél.(Orsay)
Mme COUTURE Thermod.et Méc.physique
ELLENBERGER Géologie appl.sur le terr.
FRANC Biologie animale (PCB)
SCHNELL Botanique tropicale(Orsay)
STOLKOWSKI Physiologie génér.
ACHER Chimie biol.(Orsay)
BAUDOIN Biologie animale P.C.B.
BEAUMONT Biologie animale SPCN
BLAMONT Géophysique Ionosphère
BOURREAU Botanique
CURIE D. Physique M.G.P.
DURAND-DELGA Géologie
FREON T Chimie organique (Orsay)
HELLER Physiologie végétale
TORTRAT Calcul des Probabilités
CAILLEUX Géologie SPCN
MAGNAN T Physique SPCN
DAUDEL T Mécanique ondulatoire, appl.à la Chimie théor. et à la Phys.nucléaire
Mle FOURCROY Biologie vég.SPCN
Mme CHOQUET-BRUHAT T Méc.analytique et méc.céleste
Mle VEIL Physiologie générale
LWOFF T Microbiologie
SIESTRUNCK T Méc.phys.et expér.
LACOMBE T Métallur.des Métaux nucl.
BROCHARD T Physique P.C.B.(Orsay)
CABANNES T Mécanique générale
LESIEUR T Mathématiques MPC (Orsay)
MAZET T Mécanique génér.(Orsay)
CAIRE Géographie phys.et Géologie dynamique
COMOLET Mécanique des Fluides
CORABOEUF Physiologie animale
DELLOUE Physique de l'Exosphère
GORENFLOT Botanique II (Orsay)
HOUILLON Biologie animale PCB
JULLIEN J. Chimie P.C.B.
MALGRANGE Tech.math.de la Physique
OLIVIER Antropologie
NOZERAN T Botanique II (Orsay)
BLANC-LAPIERRE Physique ENS (Orsay)

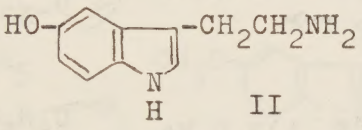
Secrétaire Général R.POULLAIN

INTRODUCTION

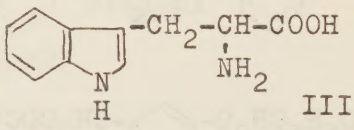
De nombreux dérivés de l'indole portant une fonction en 3 présentent des propriètés intéressantes.Kögl et ses collaborateurs ont trouvé que l'acide indolyl-3 acétique (I) est une hormone de croissance végétale (1) provoquant l'élongation des cellules;elle possède de nombreuses fonctions;on signale par exemple (2) qu'elle joue un rôle dans la floraison et peut retarder l'éclosion des bourgeons.La sérotonine, complexe constitué en quantités équimoléculaires de créatinine,d'acide sulfurique et d'hydroxy-5 tryptamine (II) joue un rôle dans la régulation de la pression sanguine (3,4) et dans le fonctionnement cérébral. Le tryptophane (III) est un acide aminé indispensable à l'organisme humain.



I



II

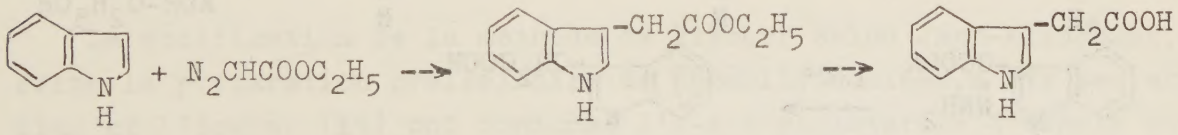


III

Nous nous sommes occupés plus spécialement de l'acide indolyl-3 acétique et de ses homologues substitués.Nous indiquons ici à titre d'exemple quelques schémas de préparation de ces composés illustrant les principales méthodes utilisées jusqu'à ce jour.

A-Méthodes de fixation de la chaîne latérale sur le noyau indole déjà formé:en effet,les cyclisations conduisant à la formation du noyau indolique nécessitent souvent des conditions énergiques qui risqueraient d'altérer la chaîne latérale.Ces méthodes ont l'inconvénient d'exiger une matière première coûteuse,surtout si l'on opère sur des indoles déjà substitués dans le noyau aromatique.

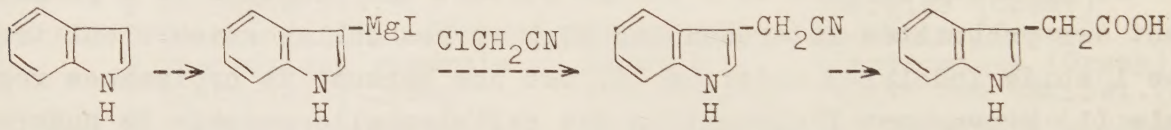
1°Emploi du diazoacétate d'éthyle: (5,6)



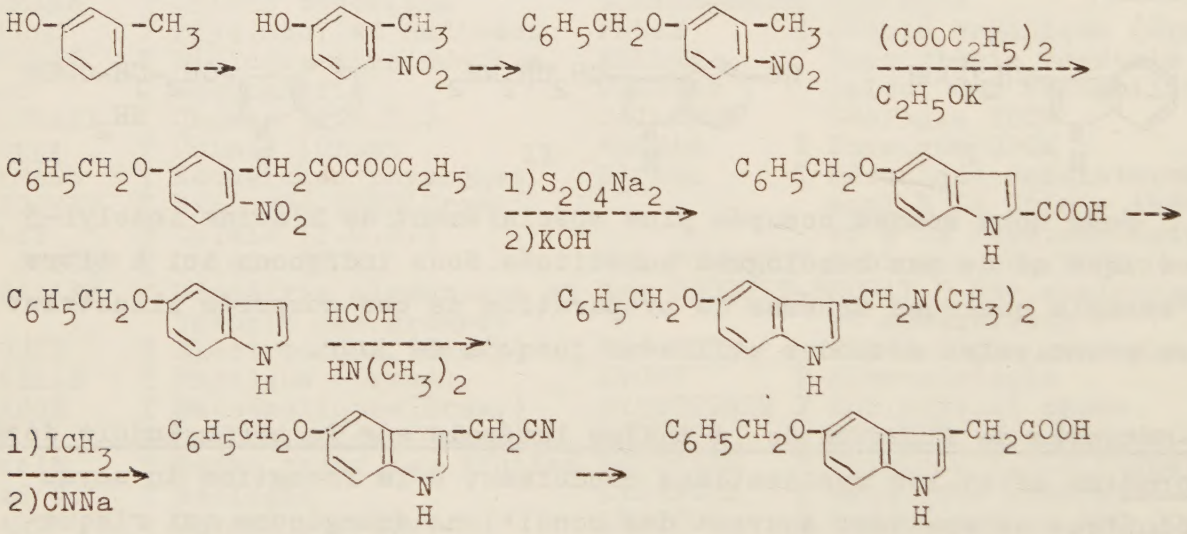
Cette méthode ne semble avoir été appliquée à notre connaissance qu'à l'indole et au méthyl-1 indole avec des rendements de l'ordre de 40%.

2°Passage par un indolyl-acétonitrile:

a/obtenu par action du chloracétonitrile sur le magnésien de l'indole (7):

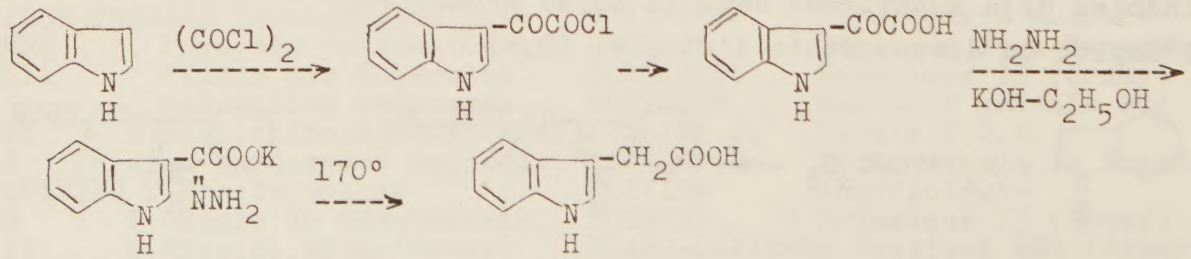


b/obtenu à partir de la gramine ou d'un homologue substitué:l'amine est transformée en sel d'ammonium quaternaire,sur lequel agit ensuite un cyanure alcalin.Nous prendrons ici comme exemple la préparation de l'acide (benzyloxy-5 indolyl-3) acétique réalisée par Troxler (8,9); le benzyloxy-5 indole nécessaire est préparé selon la méthode de synthèse du noyau indolique de Reissert.



Cette méthode a été largement utilisée.

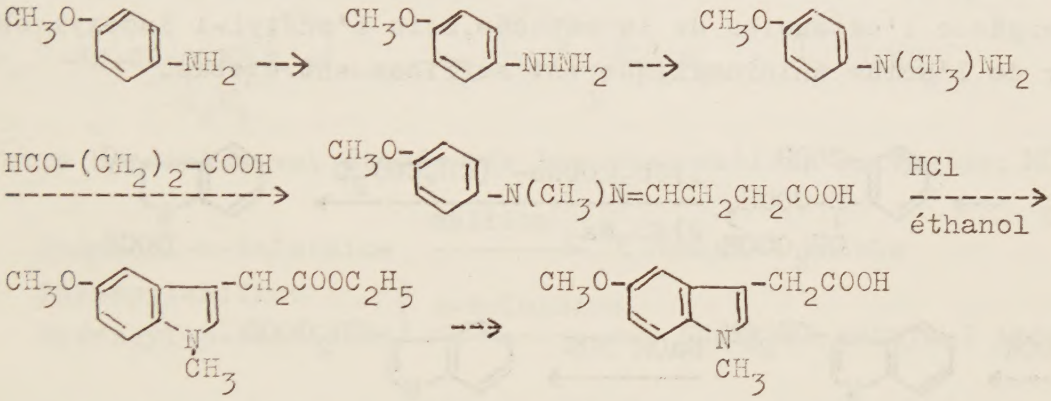
3°Emploi du chlorure d'oxalyle:(10)



B-Méthodes de cyclisation de produits intermédiaires comportant déjà la chaîne latérale:

Il s'agit d'extensions de la méthode de Fischer de synthèse d'indoles, à savoir cyclisation en milieu acide de phénylhydrazones.

C'est cette méthode que Shaw (11) a employée pour préparer les acides indolyl-3 acétiques qui lui étaient nécessaires pour obtenir des tryptamines substituées reliées à la sérotonine. Il devait partir de phénylhydrazines portant un groupe méthoxy en 4, afin d'aboutir à des méthoxy-5tryptamines susceptibles d'être déméthylées en hydroxy-5 tryptamines.

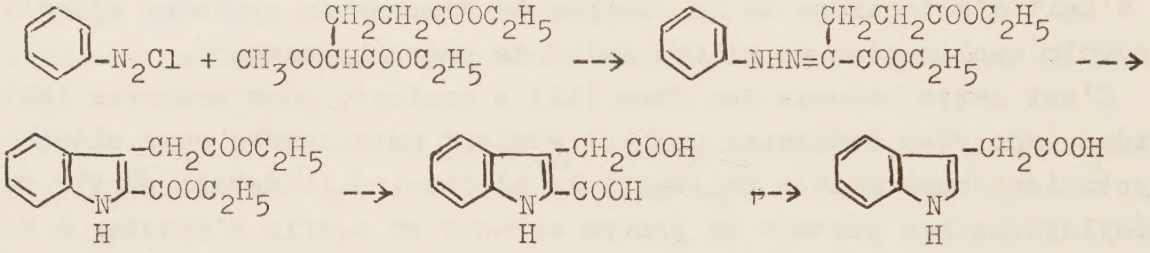


L'inconvénient de cette méthode est que la gamme des phénylhydrazines commercialement accessibles est restreinte; de plus Shaw signale que les phénhylhydrazines substituées qu'il a utilisées sont instables. Il n'indique pas les rendements de cyclisation.

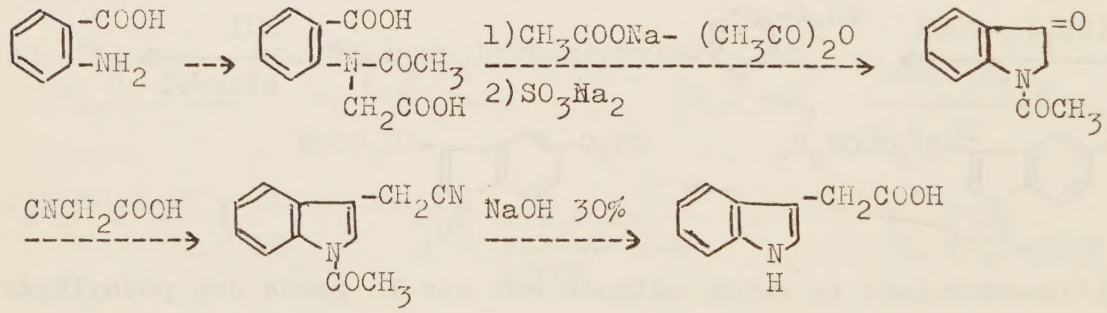
La même méthode a été utilisée par Bullock (12,13) qui s'est préoccupé de l'accessibilité de l'aldéhyde nécessaire, le Carboxy-3 propanal; afin d'avoir un produit peu cher, il a mis au point une méthode de préparation à partir de l'acide glutamique abondant. Les rendements de cyclisation des phénylhydrazones sont de l'ordre de 20% et restent du même ordre si l'on remplace le carboxy-3 propanal par le diméthoxy-4,4 butyrate d'éthyle.

La modification de la méthode de Fischer selon Japp-Klingemann, qui évite la préparation préliminaire de phénylhydrazines, a été peu utilisée. King et l'Ecuyer (15) ont condensé l'α-acétylglutarate d'éthyle sur le chlorure de benzènediazonium et par cyclisation de la phénylhydrazone

résultante ont obtenu l'acide (carboxy-2 indolyl-3) acétique,dont la décarboxylation en acide indolyl-3 acétique est délicate.



C-Nenitzescu (16) expose une nouvelle synthèse dont un intermédiaire est un indoxyl;cette classe de composés présente une grosse instabilité, ce qui empêche l'extension de la méthode,mais l'acétyl-1 indoxyl obtenu à partir de l'acide anthranilique est suffisamment stable.

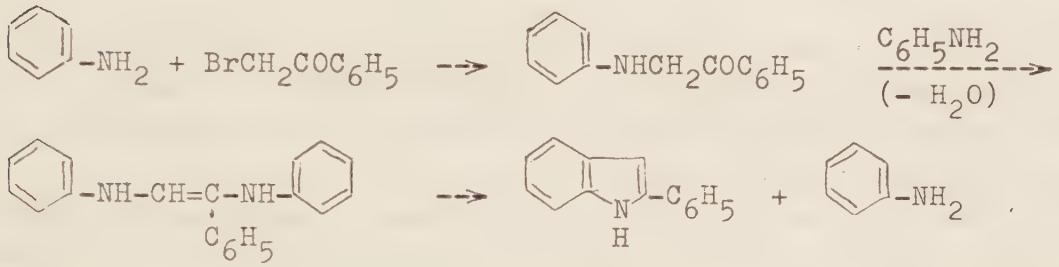


Voyant la longueur de ces méthodes et la difficulté pour obtenir quelquefois les produits de départ,nous avons pensé qu'il serait intéressant d'appliquer à la synthèse d'acides indolyl-3 acétiques la méthode de Bischler de synthèse du noyau indolique.Les produits de départ nécessaires dans ce cas seraient des amines aromatiques non tertiaires dont un bon nombre sont accessibles commercialement,et dont la préparation est rapide.Le réactif antagoniste serait un ɣ-bromoacétylacétate d'éthyle.

Il paraît nécessaire de faire une revue de cette méthode de Bischler et d'en connaître le mécanisme afin d'être sûr de la position du substituant dans l'indole final.

La synthèse d'indoles à partir d'amines aromatiques non tertiaires et de cétones α-halogénées ou α-hydroxy est connue sous le nom de synthèse de Bischler.Elle fût en fait observée pour la première fois par

Möhlau (17) qui obtint un indole par chauffage du bromure de phénacyle avec l'aniline.Fischer (18) identifia le produit obtenu au phényl-2 indole.Bischler (19) entreprit d'expliquer le mécanisme de la réaction; il isola la phénacylaniline intermédiaire,et la cyclisa par chauffage dans l'aniline.Il élabora une théorie dite de la diamine selon laquelle une deuxième mole d'amine réagirait sur l'aminocétone pour donner une diamine,qui se cycliserait avec perte de la première mole d'amine selon le schéma:



Cette hypothèse est étayée par les observations suivantes:

Phénacyl-o-toluidine —(aniline)→ Phényl-2 indole

Phénacylaniline, Phénacyl-p-toluidine —(o-toluidine)→ Phényl-2 méthyl-7 indole

Par chauffage dans l'aniline de désylaniline obtenue à partir de bromure de désyle et d'aniline,Bischler obtient le diphényl-2,3 indole.

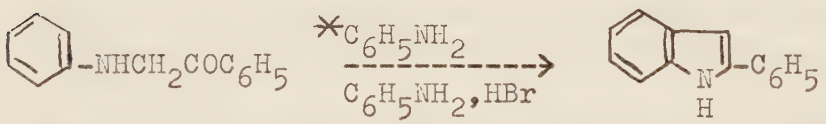
Pendant très longtemps cette réaction ne suscita pas d'intérêt, puis tout à coup de nombreux auteurs ayant à préparer des indoles substitués s'y intéressent;de grosses études sont entreprises par des groupes de chercheurs ignorant les travaux les uns des autres à cause de la guerre.Il ressort de ces études que l'on peut formuler les critiques suivantes:

1° Bischler n'a pas vu la nécessité d'une catalyse acide: déjà Japp et Murray (21) n'avaient pu cycliser la désylaniline (obtenue à partir d'aniline et de benzoïne) par chauffage dans l'aniline qu'en ajoutant un peu d'un sel minéral.Ils pensèrent que Bischler opérait avec une désylaniline qui contenait encore un peu de bromhydrate d'aniline.De même,Campbell et Cowper (22) signalent la nécessité

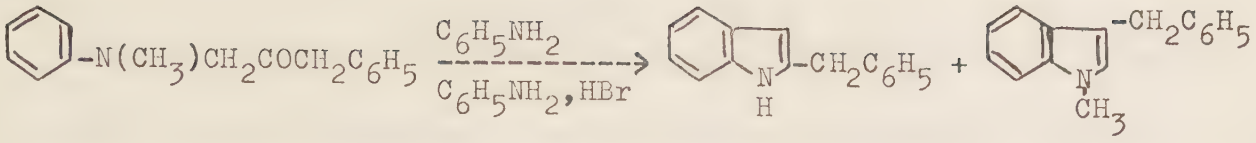
de traces d'acide bromhydrique pour obtenir le phényl-2 indole et le phényl-2 méthyl-7 indole.
Verkade et Janetsky (23 a) n'obtiennent pas d'indole lorsqu'ils chauffent la phénacylaniline dans l'aniline,et Crowther,Mann et Purdie (24) isolent dans ces conditions une triamine très stable:

$$C_6H_5N(CC_6H_5{=}CH{-}NH{-}C_6H_5)_2$$

On obtient un indole en chauffant un mélange de bromure de phénacyle et d'aniline car il se forme du bromhydrate d'aniline qui catalyse la réaction.
2°Bischler emploie un gros excès "d'amine ajoutée".Il se peut qu'il se forme un peu d'indole à partir de la première amine et qu'il ne l'ait pas vu (il signale d'ailleurs que s'il emploie peu d'amine,l'indole isolé cristallise moins facilement).
En effet,Verkade et Janetsky (23 a) ont obtenu,en chauffant des quantités équimolécuclaires de phénacylaniline et d'o-toluidine en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré,un mélange de phényl-2indole et de phényl-2 méthyl-7 indole.
Weygand et Richter (25) ont étudié la cyclisation de la phénacylaniline par chauffage dans de l'aniline marquée au carbone 14 en présence de bromhydrate d'aniline.

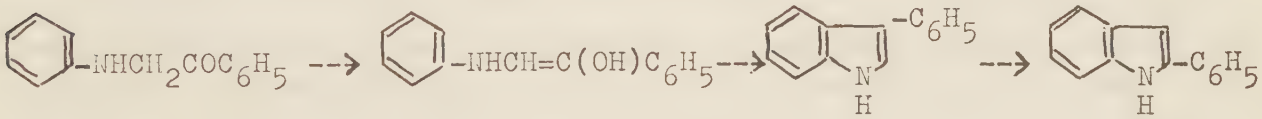


Par mesure de la radioactivité du phényl-2 indole obtenu,ils ont montré qu'il y avait équipartition totale entre l'aniline marquée et l'aniline neutre qui composait la phénacylaniline de départ.
3°On trouve de nombreux cas de cyclisation directe.Nous citerons quelques exemples:
En 1933,Julian et Pikl (26) ayant besoin de benzyl-2 indole pensèrent à la méthode de Bischler;la synthèse de Fischer est inapplicable dans ce cas,la cyclisation des phénylhydrazones de la benzyl-méthylcétone s'orientant vers la formation de méthyl-2 phényl-3 indoles.Ils ont cyclisé la méthylanilino-3 phényl-1 propanone-2,mais ont obtenu un mélange d'indoles.



Au cours de la préparation de méthylanilino-1 propanone-2 par chauffage d'un mélange de chloracétone et de N-méthylaniline, Meisenheimer (27) a isolé une quantité notable de diméthyl-1,3 indole. De même, Bauer et Buhler (28) ont obtenu le benzyl-1 phényl-3 indole par réaction entre bromacétophénone et benzylaniline. Verkade et ses collaborateurs (23) citent plusieurs exemples de cyclisation directe. Brown et Mann (29) ont obtenu le phényl-2 p-tolyl-3 indole en cyclisant l'α-phényl α-anilino p-méthylacétophénone par chauffage avec du bromhydrate d'aniline en quantité catalytique ou par ébullition dans un excès d'aniline en présence de bromhydrate d'aniline.

Une autre théorie a été émise par Fischer (18) pour expliquer cette réaction. Ayant pu isomériser le phényl-3 indole en phényl-2 indole par chauffage avec du chlorure de zinc, il suppose:

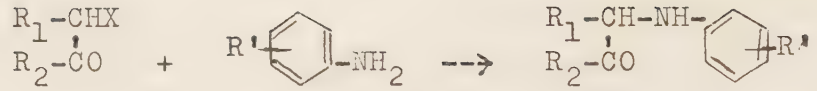


Mais cette isomérisation ne se produit pas (23) par chauffage avec du bromhydrate d'aniline. Donc ce schéma ne peut être retenu généralement.

Nous allons suivre les différentes étapes de la réaction de Bischler.

<u>I°Formation d'α-arylaminocétones à partir de cétones α-halogénées et d'amines aromatiques non tertiaires:</u>

La réaction normalement attendue s'écrit:



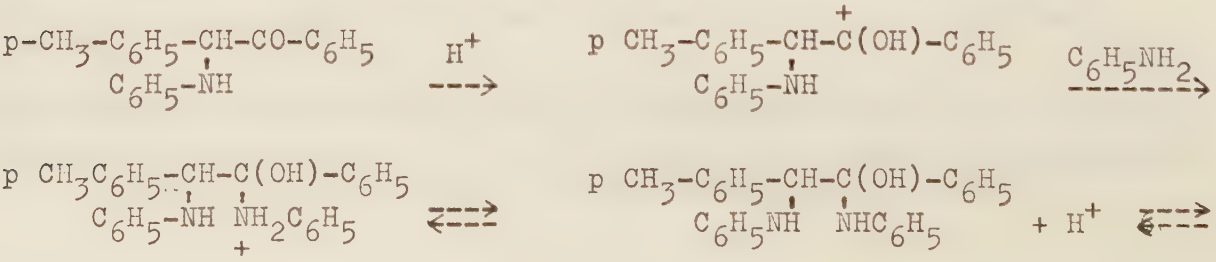
Mais on trouve dans la littérature de nombreux exemples où la réaction aboutit à deux arylaminocétones:

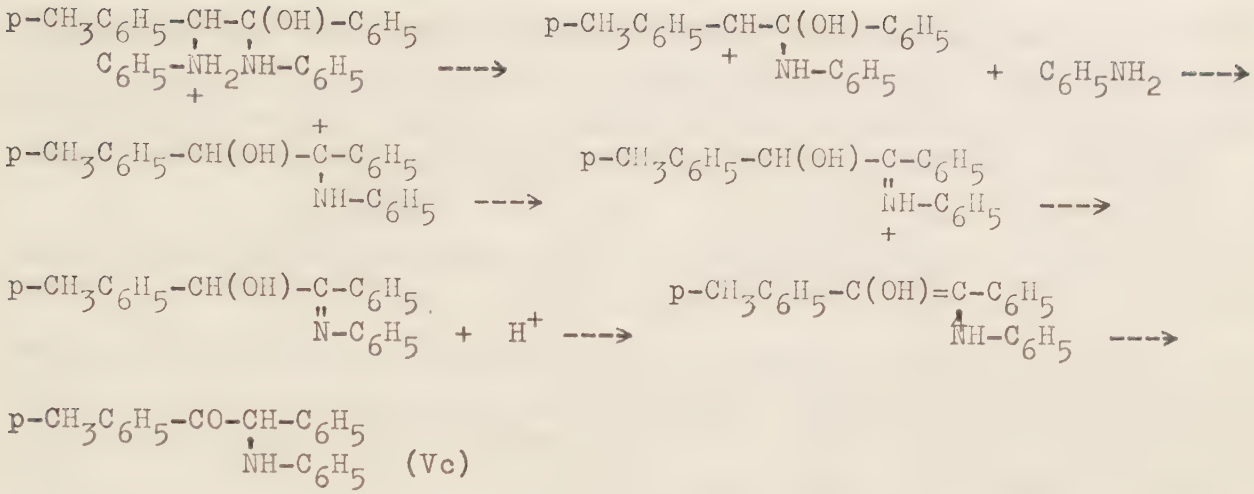
IV et V

a	R_1 = CH_3	R_2 = C_6H_5	R' = H
b	$C_6H_5-CH_2$	C_6H_5	H
c	p $CH_3-C_6H_5$	C_6H_5	H
d	p $CH_3O-C_6H_5$	C_6H_5	H
e	p $CH_3O-C_6H_5$	C_6H_5	p CH_3

Ainsi en 1933,Julian (30) rapporte que par action de l'α-bromopropiophénone sur l'aniline,il a obtenu deux produits,IV a et V a.Si la préparation est faite en présence de bicarbonate de sodium,il obtient seulement IV a,alors que par mélange des réactifs,il obtient IV a et V a.Si l'on chauffe IV a ou V a en présence de bromhydrate d'aniline, on obtient un mélange des deux arylaminocétones.
Il en est de même (30,31) avec l'α-bromo β-phénylpropiophénone qui donne deux produits,IV b et V b,qui peuvent être interconvertis.

Brow et Mann (29),traitant en solution alcoolique l'aniline par la bromo-2 p-tolyl-2 acétophénone,obtiennent l'anilino-2 p-tolyl-2 acétophénone (IV c) à froid en présence de bicarbonate et l'anilino-2 phényl-2 p-méthylacétophénone (V c) à l'ébullition de l'éthanol.Par chauffage de ces deux produits en présence d'un catalyseur acide,ils n'ont pas observé d'isomérisation réversible,mais simplement la transformation IV c --> Vc pour laquelle ils imaginent le mécanisme suivant:





Ces auteurs n'ont pas observé d'isomérisation dans le cas d'arylaminocétones tertiaires.

Cowper et Stevens (32) ont étudié les réarrangements de deux couples d'α-arylaminocétones, IVd-Vd et IVe-Ve, en les chauffant avec une amine et un peu de son bromhydrate à 120°. Ils constatent:

-s'il s'agit de l'amine composante, IVd --> Vd Vd inchangé
IVe --> Ve Ve inchangé

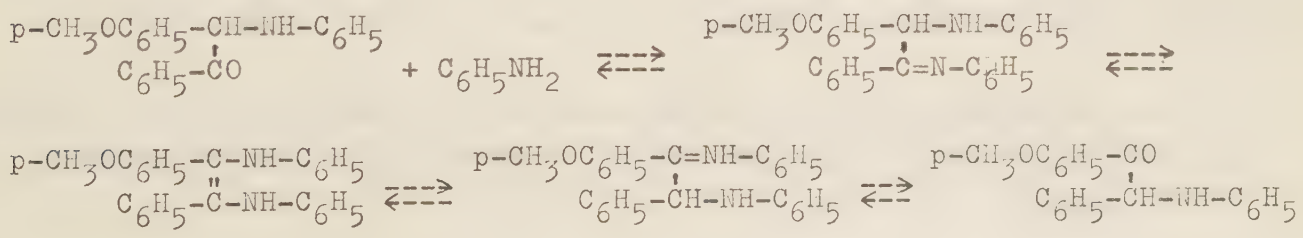
-s'il s'agit d'une autre amine primaire,
dans Vd et Ve, le reste amine est remplacé.
dans IVd et IVe, il y a réarrangement puis remplacement.

-avec une amine secondaire, IVd et IVe se réarrangent, mais il n'y a pas remplacement.

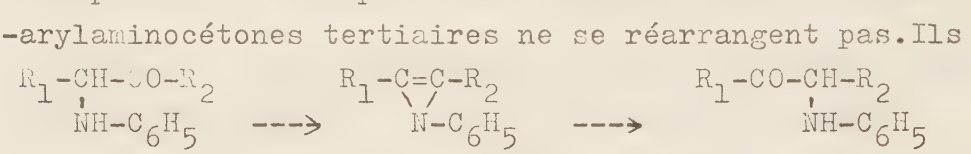
Ces auteurs ont également constaté que les 2 arylaminocétones tertiaires

sont stables dans ces conditions. Ils pensent que deux mécanismes sont possibles pour ces réarrangements:

I°Un mécanisme conforme à celui de Bischler, selon lequel la transformation IVd --> Vd se formulerait:

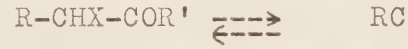


2°Un mécanisme strictement intramoléculaire,puisque le réarrangement n'est pas suivi de déplacement avec les amines secondaires et que les α-arylaminocétones tertiaires ne se réarrangent pas.Ils suggèrent:



Il semble donc que dans certains cas,l'une des α-arylaminocétones soit plus stable,mais ce n'est pas un fait général.

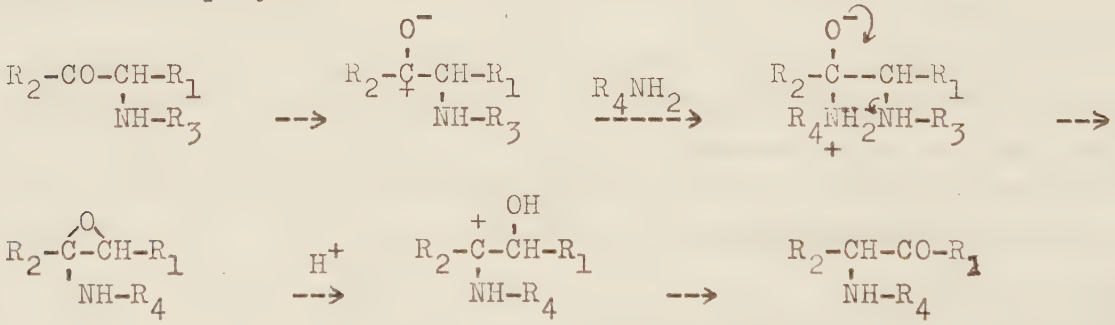
Mentzer (33) pense que cette isomérisation s'intègre dans un groupe



où X est un groupe d'atomes de nature variable.A ce groupe appartiendraient les isomérisations des α-cétoalcools

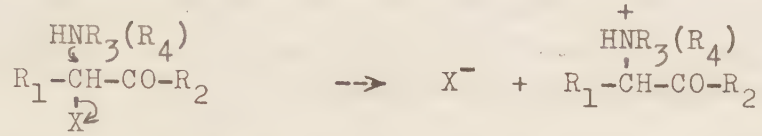
La position de l'équilibre est fonction des radicaux R et R'.Il faudrait établir une classification des radicaux pour prévoir l' α-arylaminocétone la plus stable.

Pour éclaircir le mécanisme de l'isomérisation de deux α-arylaminocétones,Le Roi Nelson et Seefeld (34) ont étudié la transformation de l'anilino-2 phényl-1 propanone-1 (IV a) et de l'anilino-1 phényl-1 propanone-2 (V a) lorsque ces composés sont chauffés au reflux dans de l'éthanol à 95° fait avec de l'eau enrichie en oxygène I8,en présence de bromhydrate d'aniline ou de pyridine.La transformation est réversible sous l'action des catalyseurs acides doux,et le mécanisme en est strictement intramoléculaire car le produit du réarrangement ne présente pas d'activité.Ces auteurs proposent un mécanisme dont l'intermédiaire serait un époxyde:

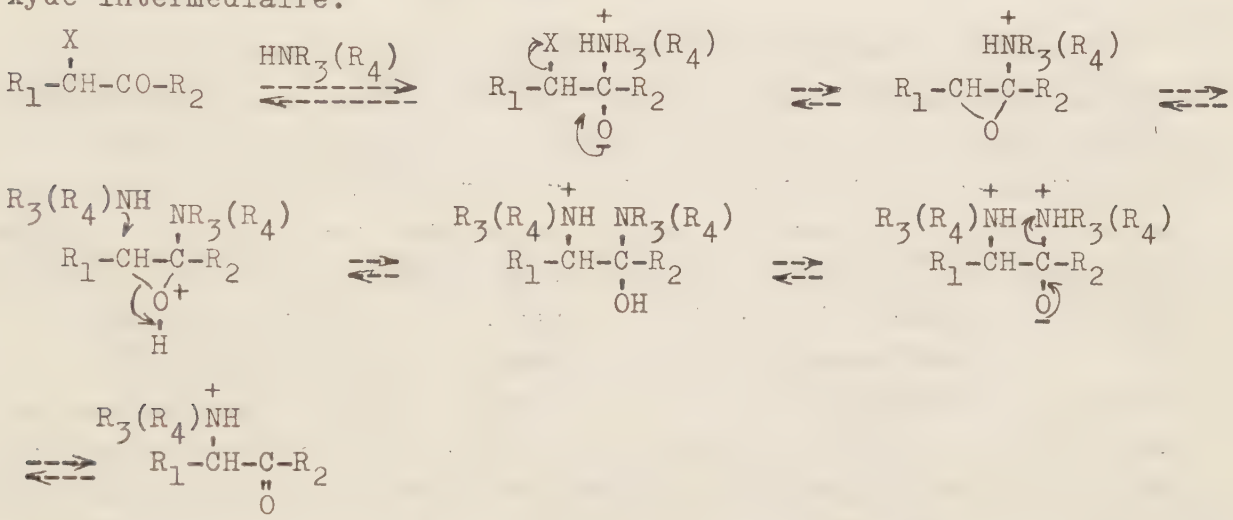


Le non réarrangement des α-arylaminocétones tertiaires pourrait être imputé à l'empêchement stérique qu'il y a dans ce cas à la formation d'un époxyde.

M.Tchoubar (35) a bien mis en évidence la complexité des réactions entre une cétone α-halogénée et un réactif nucléophile.Cet auteur pense que le remplacement direct de l'halogène par une amine est possible;il se ferait suivant un mécanisme SN_2,surtout pour les dérivés bromés.



On peut cependant d'après cet auteur envisager un autre processus qui commence par l'attaque du carbone du carbonyle et qui suppose un époxyde intermédiaire:

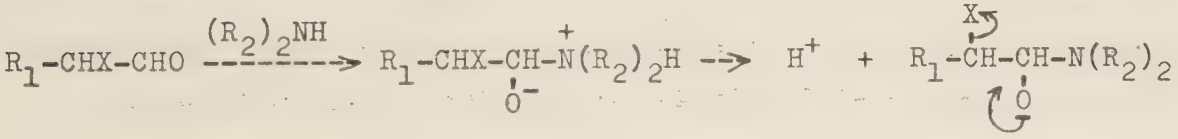


Le mécanisme proposé par Le Roi Nelson pour l'isomérisation rappelle beaucoup celui-ci.

Nous pouvons rapprocher cette action des amines sur les cétones α-halogénées de l'action des amines sur les aldéhydes α-halogénés.

Kirrmann et al. (36) ont consacré de nombreuses recherches à ce sujet; ils ont conclu qu'il n'y avait jamais remplacement direct de l'halogène par l'amine et qu'il faut toujours envisager un époxyde intermédiaire provenant d'une attaque primaire sur le carbonyle.

Dans le cas des aldéhydes linéaires,on n'obtient pas le produit qui correspondrait au remplacement de l'halogène par l'amine mais un isomère:



$$\longrightarrow R_1\text{-}\underset{\diagdown\,\diagup}{\overset{|}{C}}\text{H-}\underset{\diagdown\,\diagup}{\overset{|}{C}}\text{H-N}(R_2)_2 \quad \longrightarrow R_1\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-CH}_2\text{-N}(R_2)_2$$

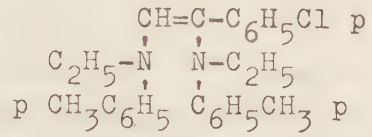
Avec les aldéhydes ramifiés et les amines secondaires,on obtient le produit qui correspond au remplacement direct de l'halogène par l'amine;mais les auteurs pensent que ceci ne peut s'expliquer que par le passage par un époxyde;le groupe azoté migre ensuite,par l'intermédiaire d'une structure épammonium.

$$(R_1)_2\text{=}\underset{\diagdown\,\diagup}{\overset{|}{C}}\text{-CH-N}(R_2)_2 \longrightarrow (R_1)_2\text{=}\overset{\overset{+}{N}(R_2)_2}{\overset{/\,\backslash}{C}}\text{-CH} \longrightarrow (R_1)_2\text{=}\overset{N(R_2)_2}{\overset{|}{C}}\text{-COH}$$

Il est bien évident que l'isomérisation des α-arylaminocétones joue un rôle capital dans la synthèse de Bischler.Nous remarquons en effet,que lorsque l'une des α-arylaminocétones a une stabilité plus grande,la cyclisation aboutit en général à l'indole que l'on peut attendre normalement à partir de la plus stable,que l'on parte de l'une ou de l'autre.Reprenons les expériences de Cowper et Stevens (32);ils obtiennent le p-anisyl-3 phényl-2 indole en chauffant à I80° l'anilino-2 p-anisyl-2 acétophénone (IV d) ou l'anilino-2 phényl-2 p-méthoxyacétophénone (V d) dans l'aniline en présence de bromhydrate d'aniline;de même la p-anisyl-2 p-toluidino-2 acétophénone (IV e) ou la phényl-2 p-toluidino-2 p-méthoxyacétophénone (V e) chauffée à I80° dans de la p-toluidine en présence de bromhydrate de p-toluidine donnent le p-anisyl-3 méthyl-5 phényl-2 indole.Un exemple analogue se trouve dans les communications de Brown et Mann (29): l'anilino-2 p-tolyl-2 acétophénone (IV c) et l'anilino-2 phényl-2 p-méthylacétophénone (V c) conduisent dans des conditions semblables au phényl-2 p-tolyl-3 indole.On s'attend au contraire à obtenir un mélange d'indoles par cyclisation d'une α-arylaminocétone faisant partie d'un couple de deux α-arylaminocétones pouvant être interconverties.Or,si l'on obtient en effet (37) un mélange de phényl-2 benzyl-3 indole et de benzyl-2 phényl-3 indole par chauffage de l'α-bromo β-phénylpropiophénone avec un excès d'aniline,il est déroutant de lire (37) que l'anilino-1 phényl-1 propanone-2 (II a) et l'anilino-2 phényl-1 propanone-1 (I a) ne donnent,par chauffage avec l'aniline et le bromhydrate d'aniline,que le méthyl-3 phényl-2 indole.

2°Formation intermédiaire d'un composé du type"anile":

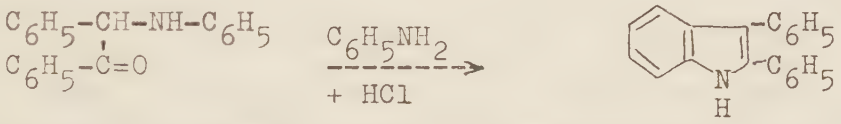
Cette hypothèse postulée par Bischler a été repoussée par Crowther, Mann et Purdie (24) qui ont isolé un composé de ce type,le di-(p tolyléthylamino)-1,2 p chlorophényl-1 éthylène,et n'ont pu le cycliser.



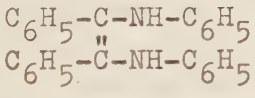
Au contraire,Julian et ses collaborateurs fournissent plusieurs preuves à l'appui de cette hypothèse:

1°Par réaction de l'aniline sur l'α-bromopropiomésitylène,ils n'ont obtenu que l'α-anilinopropiomésitylène qui ne se cyclise pas en indole. Ils expliquent ce fait par l'impossibilité de l'action de l'aniline sur le groupe carbonyle à cause de l'encombrement stérique du groupe mésityle.

2°La désylaniline,chauffée avec l'aniline et quelques gouttes d'acide chlorhydrique,donne le diphényl-2,3 indole avec un excellent rendement.



Si on remplace l'aniline par la diméthylaniline,qui ne peut réagir sur le carbonyle,on récupère la désylaniline.Si on arrête la réaction avant qu'elle soit totale,on peut isoler du milieu réactionnel le diphényl-1,2 dianilino-1,2 éthylène,



qui a déjà été préparé apr Strain (38) et transformé en diphényl-2,3 indole avec un excellent rendement.

Par action d'un organo-magnésien sur le dianile du diacétyle,puis hydrolyse par l'acide chlorhydrique dilué ou par le chlorure d'ammonium, Garry (39) obtient respectivement une anilinocétone (semblable à celles de Bischler sauf que le groupe amine est lié à un carbone tertiaire ce qui supprime la possibilité d'énolisation) et un anile (VII).Chacun des deux produits a été cyclisé en triméthyl-2,3,3 indolénine,par

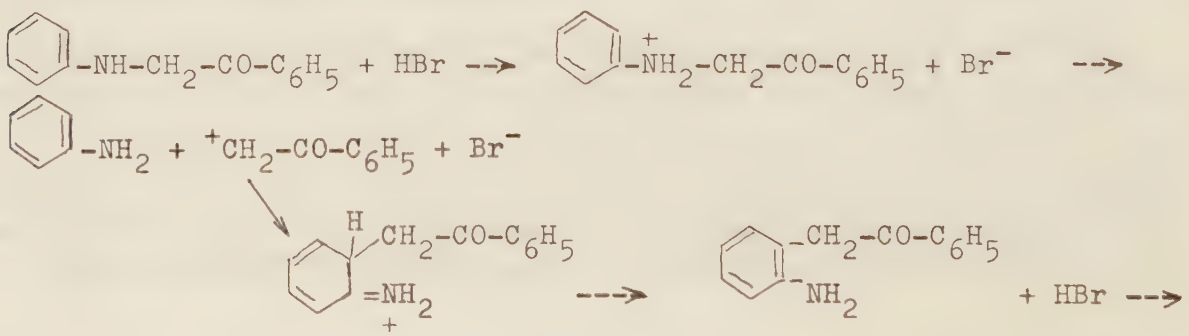
chauffage avec de l'aniline et du chlorhydrate d'aniline.On ne peut cependant conclure de ces travaux que l'anilino-anile VII soit un intermédiaire dans la cyclisation de l'aminocétone VI,qui se fait même mieux en l'absence d'aniline (chauffage avec du chlorure de zinc).

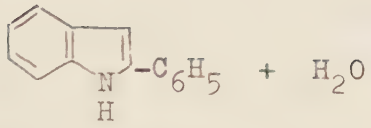
3°Cyclisation des α-arylaminocétones:

Elle se fait en présence de catlyseurs acides variés;les conditions les plus fréquemment utilisées,outre le chauffage dans une amine en présence de chlorhydrate ou bromhydrate de cette amine,sont le chauffage avec du chlorure de zinc,le chauffage avec un sel d'amine,ou l'ébullition dans l'alcool avec du chlorure de zinc.

Plusieurs mécanismes ont été proposés,mais aucun ne peut être appliqué très généralement.Il semble que la structure du produit de la cyclisation dépende de la nature de l'α-arylaminocétone de départ et des conditions opératoires.

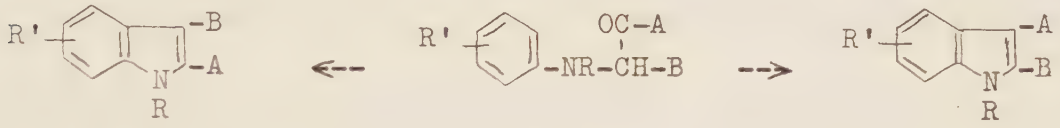
Crowther,Mann et purdie (24) pensent que lorsqu'on chauffe une α-arylaminocétone secondaire avec une amine en présence d'un catalyseur acide,un échange qui donne naissance à une autre α-arylaminocétone a lieu;la vitesse de la réaction dépend de la quantité d'amine ajoutée et de sa nature chimique.Cette hypothèse est confirmée par les résultats de Weygand.Ensuite,chaque arylaminocétone se cyclise;si l'on ajoute peu d'amine,l'échange se fait lentement,et on n'obtient que l'indole correspondant à l'arylaminocétone de départ,et inversement.
Une α-arylaminocétone se cyclise suivant un mécanisme qui,appliqué à la phénacylaniline,se formule:





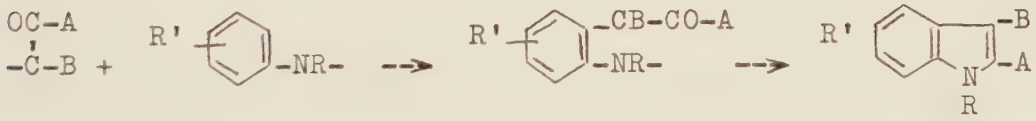
En effet,les auteurs ont pensé qu'il s'agissait ici d'un mécanisme rappelant celui qu'a formulé Hickinbottom (40) pour expliquer le réarrangement des N-alkylanilines en ortho ou para alkylanilines.

Verkade et ses collaborateurs (23) pensent qu'il y a 3 modes de cyclisation possibles:



IX VIII X

L'α-arylaminocétone VIII dans laquelle A est un radical alkyl ou aryl, B et R' étant égaux à H ou à un radical,peut se cycliser:
-pour donner l'indole IX,avec réarrangement.
-pour donner l'indole X,selon le processus de cyclisation directe ou selon un processus de"cyclisation apparente".
Les processus de cyclisation avec réarrangement et de cyclisation apparente commencent par une coupure de l'arylaminocétone VIII en un reste amine et un reste cétone.Le reste cétone peut alors se fixer sur l'amine libre de deux manières:
1° Le carbone qui était lié à l'azote se fixe sur le noyau benzénique en ortho de la fonction amine;on a alors une cyclisation avec réarrangement



C'est,exprimé de façon moins moderne,le mécanisme proposé par Crowther,Mann et Purdie.
2° Le carbone du carbonyle se fixe sur le noyau benzénique en ortho de la fonction amine;la cyclisation aboutit alors à l'indole IX.
Cette conception découle d'expériences dont nous donnerons l'exemple

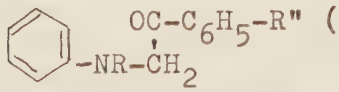
suivant,relatif à la cyclisation de l'anilino-3 pentanone-2:

-le chauffage avec 2,5% (en poids) de chlorure de zinc ne provoque pas la cyclisation.
-le chauffage avec un poids égal de chlorure de zinc ou de chlorhydrate d'aniline donne respectivement 36 et 92% d'éthyl-2 méthyl-3 indole.
-le chauffage avec 5% de chlorure de zinc dans un excès de N-méthyl-aniline (rapport moléculaire 1/15) donne 68% d'éthyl-1 diméthyl-1,3 indole.
-le chauffage avec de la N-méthylaniline (rapport moléculaire 1/1) en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré donne un mélange d'éthyl-2 méthyl-3 indole et d'éthyl-2 diméthyl-1,3 indole.

Verkade et ses collaborateurs ne tirent pas de conclusions générales de leurs expériences;ils ne peuvent classer systématiquement les aminocétones par mode de cylisation.Le résultat dépend des conditions expérimentales.Ils siganlent une nette différence dans l'action des catalyseurs:l'acide chlorhydrique en quantités catalytiques favorise la coupure de l'α-arylaminocétone beaucoup plus que le chlorure de zinc;lorsqu'il s'agit d'une véritable cyclisation,le chlorure de zinc agit en quantités catalytiques,mais pour une cyclisation apparente ou avec réarrangement,il faut en mettre une plus grande quantité.

Nous retiendrons de leurs expériences que les α-arylaminocétones tertiaires se cyclisent directement par chauffage avec du chlorure de zinc.

Brown et Mann (41) ont étudié la cyclisation d'α-arylaminocétones tertiaires du type:

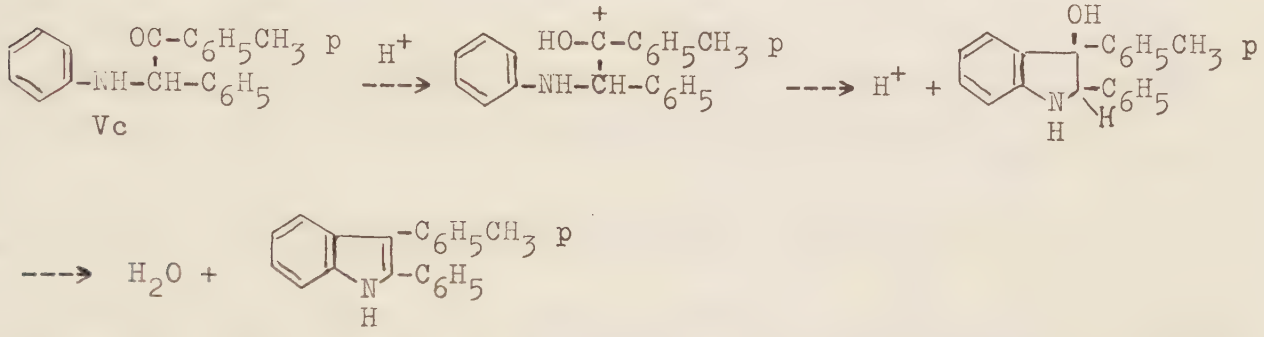


R = radical alkyle
R"= radical alkyle,phényle ou chlore

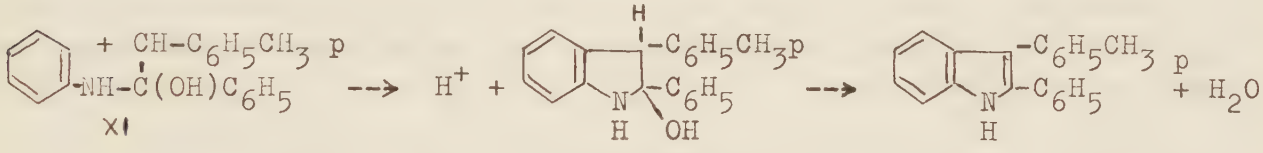
dans différentes conditions.Ils obtiennent l'indole disubstitué 1,3 attendu par chauffage dans l'éthanol avec du chlorure de zinc.Par contre le chauffage à sec avec du chlorure de zinc les conduit quelquefois aux

alkyl-1 aryl-2 indoles s'ils opèrent à plus de 200°;entre 150 et 200°, ils obtiennent les alkyl-1 aryl-3 indoles,qui ne peuvent être isomérisés en alkyl-1 aryl-2 indoles.Il s'agit donc certainement de mécanismes de cyclisation différents.

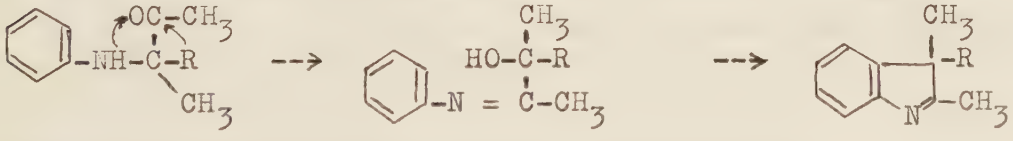
Ces auteurs (29) suggèrent un mode de cyclisation qui comporte le passage par une hydroxy-indoline;la formation de phényl-2 p-tolyl-3 indole à partir d'anilino-2 phényl-2 p-méthylacétophénone (Vc) se formule:



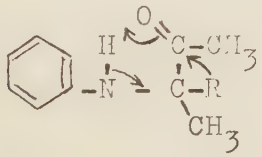
Nous avons vu (p 12) que le même indole est obtenu à partir d'anilino-2 p-tolyl-2 acétophénone (IVc,isomère de Vc);on peut d'après ces auteurs penser que l'isomérisation précède la cyclisation,ou que la cyclisation se fait sur le cation XI,intermédiaire dans la transformation non réversible IVc --> Vc (p 9).



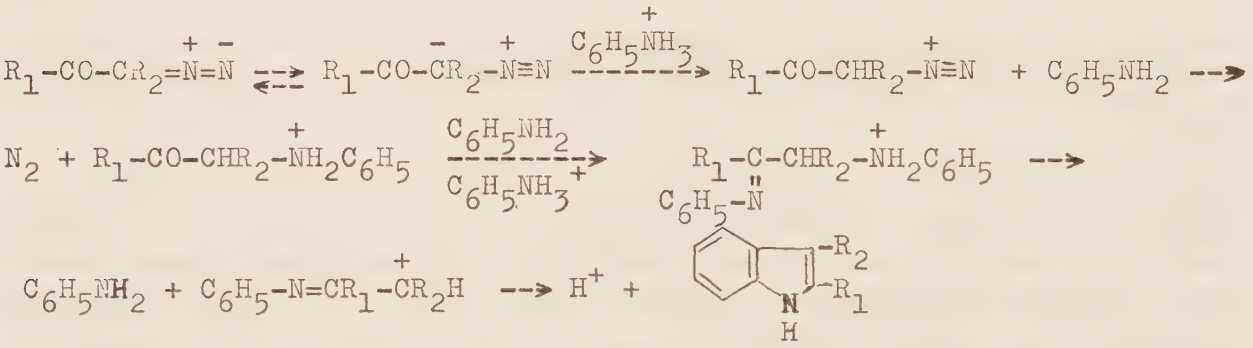
Enfin,nous mentionnons le mécanisme proposé par Garry (39) pour la cyclisation d'α-arylaminocétones non énolisables en indolénines; une déshydratation accompagnée d'une migration de radicaux semble rendre compte du plus grand nombre de faits.



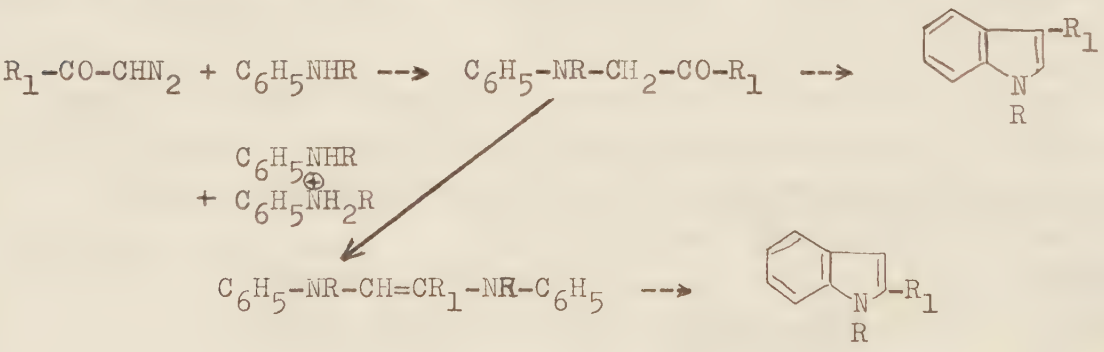
avec R ≠ H .On écrirait de façon plus moderne:



Signalons une synthèse d'indoles qui s'apparente à la réaction de Bischler bien que les produits de départ soient différents.En chauffant un mélange d'aniline et de diazo-p-chloroacétophénone,Blades (42) a obtenu à côté de l 'aminocétone attendue une quantité importante de p-chlorophényl-2 indole.Il attribue cette cyclisation à l'action catalytique de la chlorocétone nécessaire à la préparation de la diazocétone, et qui la contamine même après plusieurs recristallisations.La quantité d'indole croit si l'on ajoute à l'aniline un peu d'acide chlorhydrique ou bromhydrique,ou de l'éthèrate de triflourure de bore.Plusieurs essais faits avec différentes diazocétones ont toujours conduit à des indoles substitués en 2.Le mécanisme suggéré par l'auteur est très voisin de celui de Bischler:



La même réaction faite avec une amine secondaire conduit à un mélange d'indoles dans lequel domine le disubstitué 1,3.Pour expliquer la formation de l'indole disubstitué 1,2 qui l'accompagne,on envisage une èneamine intermédiaire.



Notre travail,portant sur la préparation d'indoles et de tétrahydrocarbazoles substitués par cyclisation d'α-arylaminocétones comprendra quatre parties:

1°/Préparation d'acides indolyl-3 acétiques,(indolyl-3')-2 propioniques et (indolyl-3')-2 isobutyriques N-substitués et portant un substituant dans le noyau benzénique.Extension de la méthode à la préparation d'un amide indolique.

2°/Préparation d'esters (et d'acides) tétrahydrocarbazoliques portant la fonction ester sur le noyau partiellement hydrogéné.

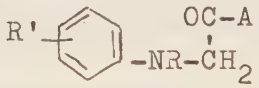
3°/Cyclisations d'α-arylaminocétones sans catalyse acide.

4°/Pour obtenir des indoles porteurs d'un substituant ou d'une fonction en 3,et non substitué sur l'azote,préparation d'indoles N-cyanoéthylés puis décyanoéthylation.

1° PARTIE

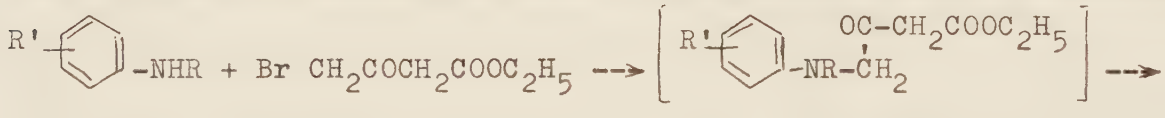
Synthèse d'acides indolyl-3 acétiques N-substitués et d'un amide indolique.

Ainsi que nous l'avons signalé dans notre introduction,la littérature cite de nombreux cas de cyclisation directe d'α-arylaminocétones du type



où R est un radical alkyl.

Julia et Tchernoff (43),ignorant un essai semblable tenté par Verkade (44),ont pensé qu'une telle cyclisation pouvait aboutir à des acides indolyl-3 acétiques,si l'on partait d'amines aromatiques secondaires et de ɣ-bromoacétylacétate d'éthyle.La réaction se formulerait:



XII XIII

Les conditions opératoires ont été mises au point en utilisant la N-méthylaniline.La condensation amine-bromoester se fait bien par repos à température ordinaire d'une solution des réactifs (2 moles d'amine pour une de bromoester)dans le benzène anhydre.Il se sépare du bromhydrate de l'amine.L'α-arylaminocétone intermédiaire n'est pas très stable; elle n'est pas isolée et est soumise brute à la cyclisation par chauffage avec du chlorure de zinc anhydre.Il se forme ainsi du (méthyl-1 indolyl-3) acétate d'éthyle,qui donne facilement par saponification de l'acide (méthyl-1 indolyl-3) acétique,dont le rendement de préparation global à partir du bromoester de départ est de 30%.

Nous avons voulu préparer par cette méthode divers acides portant des substituants sur le noyau benzénique et sur la chaîne latérale.Les

substituants sur le noyau sont en général du type alkoxy ou aryloxy car nous pensions à une régénération possible de la fonction phénol. Nous voulions également savoir si la place des substituants avait une influence sur la cyclisation.

Les amines secondaires qui nous ont été nécessaires ont été préparées par plusieurs méthodes:
-méthylation du dérivé sodé de la N-acétyl p-anisidine par le sulfate de méthyle,suivant la méthode employée par Morton et Slaunwhite (45) pour méthyler la p-benzyloxyaniline.
-réduction par l'hydrure de lithium et aluminium du dérivé formylé de l'amine primaire correspondante (suivant la technique de Micovic et Mihailovic (46) pour la réduction de l'acétanilide en N-éthylaniline) pour les N-méthyl o- et m-anisidines.
La m-anisidine nécessaire a été préparée selon Reverdin et Le Luc (47), par méthylation du m-aminophénol préalablement acétylé.Nous n'avons pas pu obtenir ce produit propre par le procédé décrit par Kadoba et Massie (48) qui consiste à méthyler directement le m-aminophénol par le sulfate de méthyle par chauffage 120 heures dans la méthyléthylcétone en présence de carbonate de potassium.
-hydrogénation de la base de Schiff correspondante pour la N-benzyl p-anisidine.
-benzylation du N-méthyl N-acétyl p-aminophénol pour la préparation de la N-méthyl p-benzyloxyaniline,selon la méthode décrite par Boehme (50) pour préparer la p-benzyloxyaniline.Notre produit de départ a été le rhodol,sulfate du N-méthyl p-aminophénol,produit commercial.

Nous avons utilisé les cétoesters bromés suivants:
-bromo-4 acétylacétate d'éthyle,obtenu par bromuration dans l'éther anhydre (51) de l'acétylacétate d'éthyle.
-bromo-4 méthyl-2 acétylacétate d'éthyle:le méthyl-2 acétylacétate d'éthyle s'obtient facilement par méthylation (52) de l'acétylacétate d'éthyle par le sulfate de méthyle en présence de soude aqueuse.Il est bromé selon la technique employée pour l'acétylacétate d'éthyle.
-bromo-4 diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle:le méthyl-2 acétylacétate d'éthyle,traité par la poudre de sodium,puis l'iodure de méthyle,donne

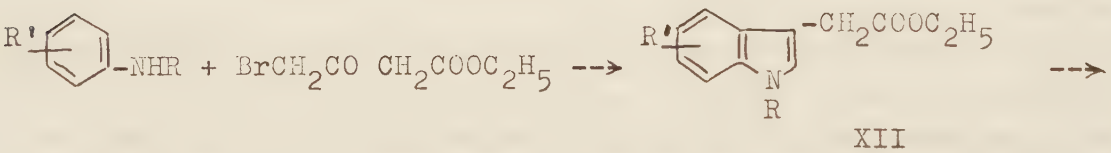
le diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle,dont nous avons préparé la dinitro-2,4 phénylhydrazone,et qui est bromé en solution chloroformique (53).

Les deux derniers dérivés bromés seront employés bruts,car nous avons constaté qu'à la distillation ils se décomposaient.Le bromo-4 méthyl-2 acétylacétate d'éthyle donne un composé cristallisé,F = 187-188°.Il s'agit d'acide α-méthyltétronique,

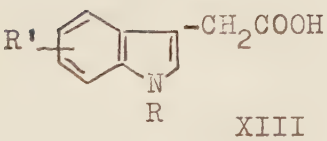
Que Pawlow (54) a préparé par chauffage 4 heures à 100° du produit de la bromuration du méthyl-2 acétylacétate d'éthyle.Il indique F = 189°

Nous signalons que Jönsson (55) a fait une réaction de Bischler entre l'aniline et le bromo-4 diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle.Par chauffage des deux réactifs,il a obtenu l'(indolyl-2) α-isobutyrate d'éthyle.

I-Préparation d'acides indolyl-3 acétiques substitués sur le noyau benzénique.



XII

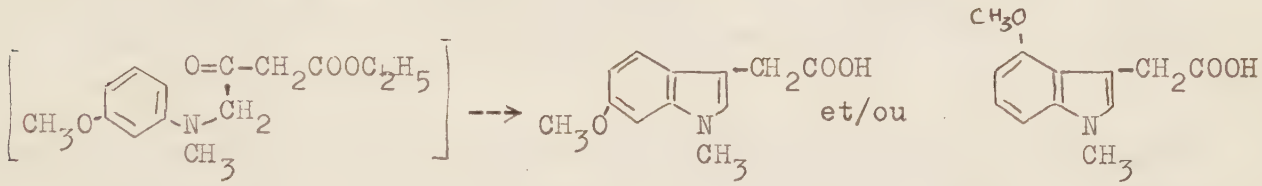


XIII

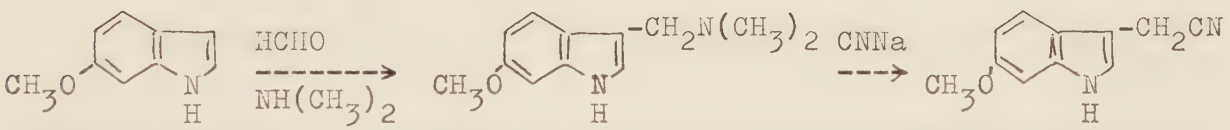
La N-méthyl p-anisidine et le bromo-4 acétylacétate d'éthyle nous ont donné l'acide(méthyl-1 méthoxy-5 indolyl-3) acétique,F = 139-140° avec un rendement de 26% (à partir du bromoester).Shaw (11) a obtenu cet acide et indique F = 136-138°.Dans notre préparation,il était accompagné d'un peu de diméthyl-1,3 méthoxy-5 indole déjà décrit par Verkade (23e),et dont nous donnons le spectre ultra-violet.
Avec la N-méthyl o-anisidine,le rendement en acide (méthyl-1 méthoxy-7 indolyl-3)acétique a été très bas:1,5%.Dans ce cas également,nous avons

constaté la formation d'un peu de diméthyl-1,3 méthoxy-7 indole.Nous avons pensé que le faible rendement observé dans ce cas était imputable à l'encombrement dû au groupe méthoxy en ortho.Mais cette idée est fausse car à partir de N-méthyl o-toluidine,nous avons obtenu l'acide (diméthyl-1,7 indolyl-3) acétique avec un rendement de 26%.Donc c'est certainement un facteur électronique qui est en cause.

Nous pensions que dans le cas de la N-méthyl m-anisidine,la cyclisation serait aisée et se ferait préférentiellement sur le carbone en para du groupe méthoxy.Dans ce cas,un problème d'orientation se pose, la cyclisation pouvant conduire à deux acides(méthyl-1 méthoxy-4 ou 6 indolyl-3) acétiques.



Nous n'avons obtenu qu'un seul acide,et nous avons prouvé qu'il s'agissait de l'acide méthoxy-6 par la synthèse d'un échantillon authentique:

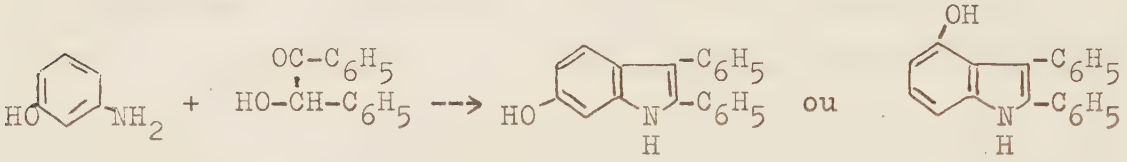


Nous disposions dans le laboratoire d'un échantillon d'acide (méthoxy-6 indolyl-3) acétique préparé par Igolen à partir de méthoxy -6 indole, par la méthode classique qui consiste à former une gramine,puis à la transformer en nitrile (56).

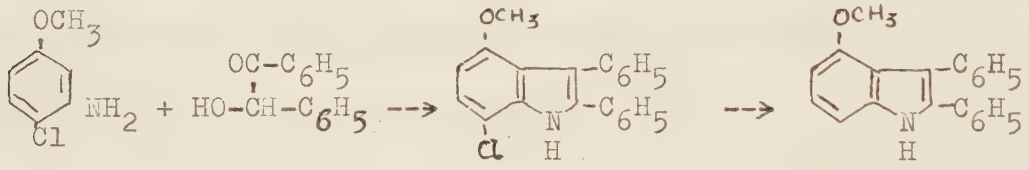
Nous avons méthylé l'acide (méthoxy-6 indolyl-3) acétique selon la technique de Badger (6),(sodium dans l'ammoniac liquide,puis sulfate de méthyle),et avons identifié notre acide à celui-ci par l'épreuve du point de fusion mélange.Les spectres infra-rouges des deux acides

(faits en pastille dans le bromure de potassium) présentent les mêmes bandes.

D'après les exemples relevés dans la littérature,il semble que la réaction de Bischler faite sur des amines méta-substituées,conduise dans la majorité des cas à un seul produit résultant d'une cyclisation sur le carbone en para du substituant.
La structure du produit unique obtenu par Ballauf et Schmelzer (57) par chauffage de benzoïne et de m-aminophénol,en présence de chlorhydrate de m-aminophénol,est controversée.



Pour l'établir,Orr et Tomlinson (58) ont préparé de manière non équivoque le diphényl-2,3 méthoxy-4 indole à partir de benzoïne et de chloro-2 méthoxy-5 aniline:



et ont trouvé qu'il était différent de l'éther méthylique du produit de Ballauf et Schmelzer.Au contraire,Teuber et Schnee (59),refaisant cette même expérience,ont obtenu un produit identique à l'ester méthylique du produit de Ballauf et Schmelzer.Mais Tomlinson (60) confirme ses résultats;d'ailleurs,dans cette dernière publication,elle signale que du produit de la réaction entre m-aminophénol et benzoïne,on peut isoler après méthylation un peu de diphényl-2,3 méthoxy-4 indole,à côté du diphényl-2,3 méthoxy-6 indole,qui est le produit principal.

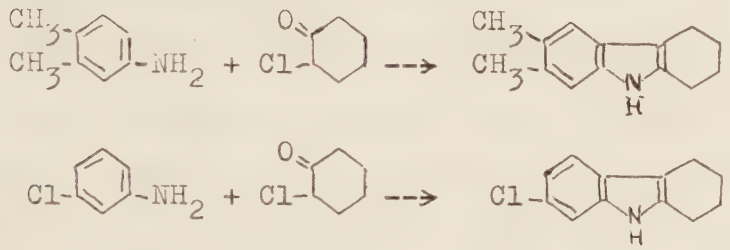
Campbell et Cowper (61) ont obtenu seulement du phényl-2 méthyl-6 indole (50%) en cyclisant la N-phénacyl m-toluidine:

A partir de m-toluidino-3 butanone-2,Janetsky et Verkade (23f) ont obtenu un indole unique,dont ils n'ont pas étudié la structure; cependant,la cyclisation de la m-carbométhoxyanilino-3 butanone-2 (23i)

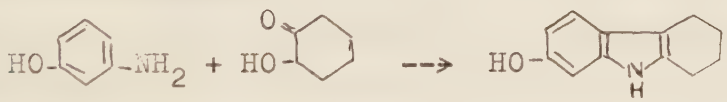
les a conduits à un mélange des deux isomères possibles.

Récemment,Julia,Manoury et Igolen (56) ont préparé avec un rendement de 85% le (benzyl-1 méthoxy-6 indolyl-3) acétate d'éthyle,à partir de N-benzyl m-anisidine et de γ-bromoacétylacétate d'éthyle.

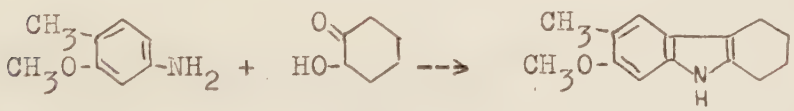
Des exemples analogues figurent dans la série des carbazoles. Campbell et Mc Call (62),faisant réagir la chloro-2 cyclohexanone sur la m-chloroaniline et sur la diméthyl-3,4 aniline,ont obtenu respectivement les chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 et diméthyl-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 carbazoles.



Cummins et Tomlinson (63) ont observé que le m-aminophénol et l'hydroxy-2 cyclohexanone donnaient uniquement de l'hydroxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole.



Teuber et Staïger confirment ce résultat,et obtiennent seulement du méthyl-6 méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole à partir de méthoxy-3 méthyl-4 aniline et d'hydroxy-2 cyclohexanone.



Nous avons également observé dans le cas de la N-méthyl m-anisidine que la cyclisation était particulièrement aisée;en effet,il s'est formé déjà à froid,par repos dans le benzène anhydre de l'amine et du bromoester,une quantité notable de (méthyl-1 méthoxy-6 indolyl-3) acétate d'éthyle.Ce fait nous a conduits à penser que la cyclisation pouvait se faire dans des conditions plus douces,et par là même,

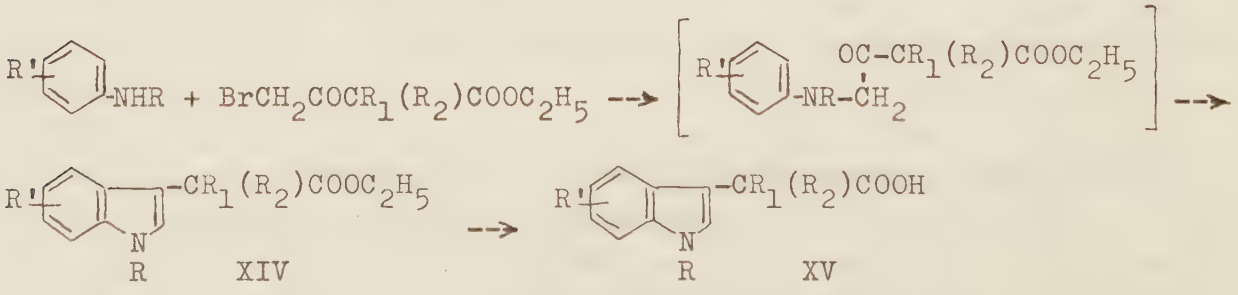
être appliquée à un plus grand nombre de corps plus fragiles.Effectivement,en chauffant 4 heures au reflux du benzène de la N-méthyl m-anisidine et du γ-bromoacétylacétate d'éthyle,nous avons obtenu l'acide attendu avec un rendement de 25% (calculé à partir du bromoester).

Avec la N-méthylaniline et le γ-bromoacétylacétate d'éthyle, nous avons effectué différents essais pour montrer que la condensation de ces produits (que l'on estime par dosage du brome minéralisé),se fait à froid dans l'alcool,dans la diméthylformamide (ce qui est utile dans le cas de réactifs peu solubles),et que la cyclisation a lieu par simple chauffage des réactifs dans l'éthanol absolu,les proportions étant toujours 2 moles d'amine pour une de bromoester.

Nous avons appliqué cette technique à la N-méthyl p-benzyloxyaniline et avons pu ainsi préparer (rendement 40%) l'acide (méthyl-1 benzyloxy-5 indolyl-3) acétique que nous n'avions pas pu obtenir en cyclisant l'α-arylaminocétone correspondante par le chlorure de zinc. Igolen (65,p 118) ayant eu besoin de cet acide,en a prouvé la structure en l'identifiant à un échantillon authentique obtenu par méthylation selon Badger (6) d'acide (benzyloxy-5 indolyl-3) acétique,lui-même préparé par la méthode décrite par Stoll et Troxler (8),dont nous avons indiqué le schéma dans notre introduction,p 2.

Nous avons également préparé l'acide (benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3) acétique (rendement 35%), F = 121°5-123°.Il est décrit par Shaw (11) qui indique F = 126°.

II-Préparation d'acides (indolyl-3')-2 propioniques et (indolyl-3')-2 isobutyriques:



L'emploi de bromo-4 méthyl-2 acétylacétate d'éthyle conduit à des acides (indolyl-3')-2 propioniques,et l'emploi du bromo-4 diméthyl-2,2

acétylacétate d'éthyle conduit à des acides (indolyl-3')-2 isobutyriques.

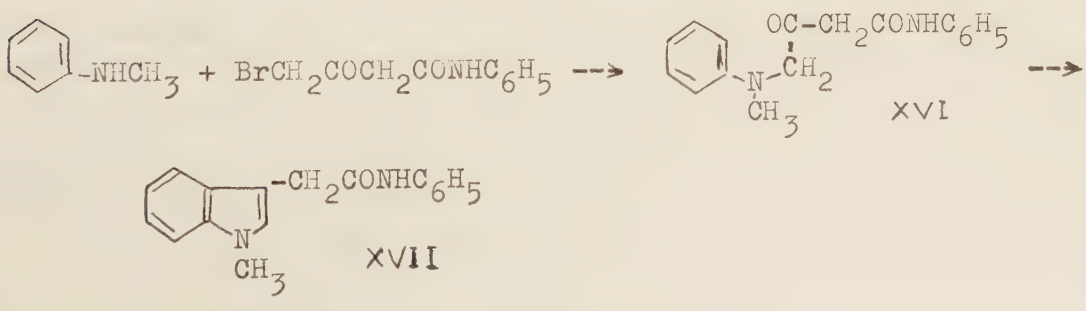
Nous avons constaté que seule la méthode de cyclisation par chauffage de l'α-arylaminocétone avec du chlorure de zinc était applicable dans ce cas.La cyclisation n'a pas lieu si l'on chauffe les deux réactifs au reflux de l'éthanol.Ce qui nous fait supposer qu'il s'agit de deux mécanismes différents.

L'emploi de bromo-4 méthyl-2 acétylacétate d'éthyle nous a permis de préparer les acides (méthyl-1' indolyl-3')-2 propionique, (méthyl-1' méthoxy-5' indolyl-3')-2 propionique et (benzyl-1' indolyl-3')-2 propionique.

La réaction entre la N-méthylaniline et le bromo-4 diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle nous a donné le (méthyl-1' indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle (rendement 47%),qui fond à 80-80°5.Potts et Saxton (66) ont préparé cet ester,pour lequel ils indiquent F = 83°,en méthylant l'(indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle par l'iodure de méthyle en présence de sodium dans l'ammoniac liquide;l'(indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle est obtenu (67) par réaction du chloroforme sur l'indole dans l'acétone en présence de carbonate de sodium,suivie d'hydrolyse et d'estérification.(32%).
Par saponification du (méthyl-1' indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle, nous obtenons l'acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 isobutyrique cristallisé.De la même manière,nous avons pu préparer le (benzyl-1' méthoxy-5' indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle,ester cristallisé,et l'acide correspondant.

III-Préparation d'un amide indolique:

Nous avons appliqué ces méthodes à la préparation d'un amide,le (méthyl-1 indolyl-3)-acétanilide,à partir de N-méthylaniline et de ɣ-bromoacétoacétanilide préparé selon Hasegawa (68).



Nous avons pu dans ce cas isoler le produit de condensation intermédiaire qui est un solide, F = 91-92°5.

Les deux méthodes de cyclisation nous ont conduits à l'amide indolique, mais le rendement est meilleur si l'on chauffe le produit de condensation avec du chlorure de zinc. Dans ce cas, la condensation des deux réactifs est faite à froid dans la diméthylformamide, car le δ-bromoacétoacétanilide est peu soluble dans le benzène.

La (méthyl-1 indolyl-3)-acétanilide nous a donné par hydrolyse de l'acide (méthyl-1 indolyl-3) acétique.

Partie expérimentale.

N-méthyl p-anisidine:

A 11,5g de sodium en poudre dans 600 ml de toluène anhydre,on ajoute à 60°,82g (0,5 mole) de N-acétyl p-anisidine.Le dérivé sodé précipite et l'agitation est difficile.Le mélange est chauffé 1h à 100-110°, puis refroidi,et on lui ajoute lentement 47g de sulfate de méthyle.On chauffe encore 1/2h au reflux du toluène,et après refroidissement, traite par l'eau.La couche toluènique est sèchée,et après évaporation du solvant,on distille la N-acétyl N-méthyl p-anisidine,$Eb_{0,2}$ = 115-125° Ce produit est désacétylé par ébullition 24h dans la potasse alcoolique. L'amine libérée (47g soit 70%) est distillée,Eb_{13} = 123-125°;elle cristallise,F = 35-36°.

Littérature:(69) Eb_{19} = 135-136° F = 37°

N-méthyl o-anisidine:

A 7,5g d'hydrure de lithium-aluminium dans 360 ml d'éther anhydre, on ajoute à vitesse telle que l'éther reflue,une solution de 20g de N-formyl o-anisidine dans 1litre d'éther,puis chauffe au reflux pendant 9h.L'excès d'hydrure et le complexe de réduction sont détruits par addition à 5° de 7,5 ml d'eau,puis 7,5 ml de soude à 15%,enfin 22,5 ml d'eau.Il se forme ainsi un précipité granulé facile à essorer. L'amine est extraite de la couche éthérée évaporée de moitié par l'acide chlorhydrique 2N;puis elle est précipitée par la soude,extraite à nouveau à l'éther et séchée sur carbonate de potassium.On obtient ainsi 13,6g (75%) de N-méthyl o-anisidine,Eb_{12} = 106°,F = 32-33°.

Littérature: F = 33-33°5 (70) Eb_{20} = 104-105° (71)

N-méthyl m-anisidine:

Le dérivé formylé de la m-anisidine est réduit selon la méthode décrite pour la préparation de la N-méthyl o-anisidine.L'amine est purifiée par distillation, Eb_{11} = 126° , n_D^{19} = 1,56995.

Analyse: $C_8H_{11}ON$, Calc.%: C 70,04 H 8,08 N 10,21

Tr. : 69,91 8,16 10,70

Son picrate cristallise de l'éthanol en paillettes jaunes,F = 144°.

Analyse: $C_{14}H_{14}O_8N_4$, Calc.%: C 45,90 H 3,85 N 15,30
Tr. : 45,79 3,81 15,31

N-benzyl p-anisidine:

Cette amine est préparée (49) par hydrogénation catalytique de la N-benzylidène p-anisidine.Nous l'avons caractérisée par formation de la N-benzyl N-p-méthoxyphényl benzène-sulfonamide,F = 119°5-120°5 (éther de pétrole).

Analyse: $C_{20}H_{19}O_3N\,S$, Calc.%: C 67,96 H 5,42 N 3,96
Tr. : 67,99 5,74 4,10

N-méthyl p-benzyloxyaniline:

A une solution de 16,1g de sodium dans 700 ml d'éthanol,on ajoute 115g (0,7 mole) de N-acétyl N-méthyl p-aminophénol,puis 89g de chlorure de benzyle.Le mélange est chauffé au reflux 2h,puis le solvant est évaporé et le résidu jeté sur 1 litre d'eau glacée.Le précipité qui se sépare est hydrolysé par ébullition 15h avec une solution de 196g de potasse dans 1,4 litre d'éthanol.On évapore ensuite la plus grande partie du solvant,jette sur eau glacée et extrait au benzène.La solution benzénique est sèchée sur carbonate de sodium,le solvant est évaporé et on distille 125g (84%) de N-méthyl p-benzyloxyaniline,$Eb_{0,02}$ = 123°, n_D^{20} = 1,6043.

Analyse: $C_{14}H_{15}O\,N$, Calc.%: C 78,84 H 7,09 N 6,57
Tr. : 78,81 7,25 6,91

Dérivé acétylé:F = 122-122°5 (éthanol-eau)

Analyse: $C_{16}H_{17}O_2N$, Calc.%: C 75,27 H 6,71 N 5,49
Tr. : 74,81 6,78 5,68

Dinitro-2,4 phénylhydrazone du diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle:

Paillettes jaune d'or,F = 106-107°5 (éthanol).

Analyse: $C_{14}H_{18}O_6N_4$, Calc.%: C 49,70 H 5,36
Tr. : 49,87 5,63

Acide (méthyl-1 méthoxy-5 indolyl-3) acétique:

XIII , R = CH_3 , R' = CH_3O-5

A une solution de 13,5g (0,1 mole) de N-méthyl p-anisidine dans 20 ml de benzène anhydre,on ajoute une solution de 10,45g (0,05 mole) de γ-bromoacétylacétate d'éthyle dans 15 ml du même solvant et le mélange est abandonné 15h à température ordinaire.On essore alors le précipité de bromhydrate de N-méthyl p-anisidine (10,3g soit 93%),et le filtrat est extrait par l'acide chlorhydrique 4N.Les bases sont libérées par l'ammoniaque et extraites au benzène.Après séchage sur sulfate de sodium,le solvant est évaporé.Il reste une huile à laquelle on ajoute 10g de chlorure de zinc préalablement fondu sous vide et broyé.Le mélange est chauffé sous azote et une réaction vive se déclanche vers 110°,qui fait monter la température jusqu'à 150°.On maintient le mélange à 130° pendant 1/2h,puis le reprend par l'acide chlorhydrique 4N et extrait à l'éther la fraction indolique insoluble dans l'acide. Par distillation,on obtient 3,6g de (méthyl-1 méthoxy-5 indolyl-3) acétate d'éthyle,$Eb_{0,09}$ = 150-154°,huile jaune qui par saponification donne 2,4g (26% calculé sur le bromoester de départ) d'acide (méthyl-1 méthoxy-5 indolyl-3) acétique,F = 139-140° (éthanol-eau).
Littérature (11) 136-138°.

Analyse: $C_{12}H_{13}O_3N$, Calc.%: C 65,74 H 5,97 N 6,39
Tr. : 65,86 6,13 6,46

Dans la saponification,la fraction insaponifiable est extraite à l'éther;elle est constituée de 0,5g de cristaux ,F = 60° (éthanol-eau), qui donnent un picrate rouge sombre,F 112-113°,et dont l'analyse confirme qu'il s'agit de diméthyl-1,3 méthoxy-5 indole, pour lequel la littérature (23 e) indique F = 60-61°,picrate F = 116-117°.

Analyse: $C_{11}H_{13}O\,N$, Calc.%: C 75,40 H 7,47 N 7,99
Tr. : 75,02 7,51 7,82

Spectre UV(éthanol): $\lambda_{max.}$ = 283 mμ ε= 6.500
$\lambda_{max.}$ = 305 mμ ε= 5.000
épaulement à 316 mμ

Acide (méthyl-1 méthoxy-7 indolyl-3) acétique:

XIII , R = CH_3 , R' = CH_3O-7

Une solution de 10,45g (0,05 mole) de γ-bromoacétylacétate d'éthyle et de 13,7g (0,1 mole) de N-méthyl o-anisidine donne après une nuit de

repos à température ordinaire un précipité de 8,41g (87%) de bromhydrate de N-méthyl o-anisidine.On extrait comme précédemment les bases et les chauffe sous azote avec 11g de chlorure de zinc.A 130°,une réaction vive se déclanche,et le mélange est maintenu 1/4h à cette température.L'extraction est conduite de la même façon que dans le cas précédent.La fraction indolique très faible est distillée,0,3g, $Eb_{0,2}$ = 124-126°,huile jaune qui donne par saponification 0,15g (1,5%) d'acide (méthyl-1 méthoxy-7 indolyl-3) acétique, F = 116-117°(éther de pétrole).

Analyse: $C_{12}H_{13}O_3N$, Calc.%: C 65,74 H 5,97 N 6,39
Tr. : 65,98 6,11 6,48

L'insaponifiable (0,1g) est un produit cristallisé,dont l'analyse est celle du diméthyl-1,3 méthoxy-7 indole,F = 74-75° (méthanol)

Analyse: $C_{11}H_{13}O\,N$, Calc.%: C 75,40 H 7,47 N 7,99
Tr. : 74,98 7,52 8,08

Acide(méthyl-1 méthoxy-6 indolyl-3) acétique:

XIII , R = CH_3 , R' = CH_3O-6

1°/Cyclisation par chauffage avec du chlorure de zinc:

A 11,4g (0,083 mole) de N-méthyl m-anisidine dissous dans 15 ml de benzène anhydre,on ajoute 8,7g de γ-bromoacétylacétate d'éthyle dissous dans 15 ml du même solvant.Au bout de 24h,on essore 8g (88%) de bromhydrate de N-méthyl m-anisidine,puis extrait du filtrat la fraction basique (qui dans ce cas est faible,5g) et la cyclise par chauffage avec du chlorure de zinc.L'ester indolique est distillé, $Eb_{0,2}$ = 148-150°,puis saponifié,et l'on obtient 1,59g d'acide (méthyl-1 méthoxy-6 indolyl-3) acétique F = 128-129° (éthanol-eau ou benzène-éther de pétrole).

Analyse: $C_{12}H_{13}O_3N$, Calc.%: C 65,74 H 5,97 N 6,39
Tr. : 65,38 5,45 6,76

Echantillon authentique: F = 129°5-131°5

Mélange: F = 129-131°.

Nous reprenons la solution benzénique qui a été extraite à l'acide chlorhydrique 4N;après séchage,le solvant est évaporé,et le résidu distillé.Nous obtenons ainsi une nouvelle quantité d'ester,qui par saponification donne 0,98g du même acide.

Le rendement en acide est de 28%.

2°/Cyclisation sans chlorure de zinc:
2,74g (0,02 mole) de N-méthyl m-anisidine et 2,09g (0,01 mole) de γ-bromoacétylacétate d'éthyle sont dissous dans 10 ml de benzène anhydre.Après repos une nuit,le mélange est chauffé au reflux 4h.Après traitement habituel,nous obtenons 0,58g soit 25% d'acide.

Acide (méthyl-1 méthoxy-6 indolyl-3) acétique authentique:
0,600g d'acide (méthoxy-6 indolyl-3) acétique sont dissous dans 30 ml d'ammoniac liquide;on ajoute à la solution 0,180g de sodium,puis en 1/4h,1,2 ml de sulfate de méthyle.L'agitation est poursuivie 1h,puis on laisse l'ammoniac s'évaporer.Le résidu est repris par un peu d'éthanol,puis par 100 ml d'eau.La solution est filtrée,puis acidifiée. On essore 0,450g d'acide (méthyl-1 méthoxy-6 indolyl-3) acétique, F 124-126°,haussé à 129°5-131°5 après 3 recristallisations dans le mélange benzène-éther de pétrole.

Analyse: $C_{12}H_{13}O_3N$,	Calc.%:	C 65,74	H 5,98	N 6,39
	Tr. :	65,79	5,87	6,53

Acide (diméthyl-1,7 indolyl-3) acétique:
XIII , R = CH_3, R' = CH_3-7
On mélange 24,2g (0,2 mole) de N-méthyl o-toluidine et 20,9g (0,1 mole) de γ-bromoacétylacétate d'éthyle.Après repos une nuit à température ordinaire,on reprend par l'éther anhydre et essore le bromhydrate de N-méthyl o-toluidine insoluble(18,3g soit 90%).
La solution éthérée est évaporée et l'huile restante est dissoute dans 80ml d'éthanol absolu contenant 21g de chlorure de zinc.Le mélange est chauffé 24h au reflux.Ensuite,on évapore l'éthanol sous vide, jette sur 200ml d'acide chlorhydrique 4N et extrait à l'éther.Après séchage sur sulfate de sodium,on distille.On obtient 6,8g (29%) de (diméthyl-1,7 indolyl-3) acétate d'éthyle,$Eb_{0,25}$ = 140-145°,huile jaune.2,72g de cet ester saponifiés par la potasse méthanolique donnent 2,14g d'acide (diméthyl-1,7 indolyl-3) acétique,qui recristallise de benzène-éther de pétrole en paillettes blanches,F = 156°.

Analyse: $C_{12}H_{13}O_2N$,	Calc.%:	C 70,91	H 6,45	N 6,89
	Tr. :	70,70	6,45	6,95

Acide (méthyl-1 indolyl-3) acétique:

Nous vérifions que la condensation de la N-méthylaniline et du γ-bromoacétylacétate d'éthyle se fait dans l'éthanol en laissant reposer une nuit à température ordinaire 2,14g (0,02 mole) de N-méthylaniline et 2,09g (0,01 mole) de bromoester dans 6 ml d'éthanol absolu. L'alcool est ensuite évaporé sous vide et le résidu repris par l'eau et l'éther.La couche aqueuse est alcalinifiée,la N-méthylaniline extraite à l'éther (0,83g ou 77%) et le brome dosé:on trouve que 88% du brome a été minéralisé.La solution éthérée,qui contient le produit de condensation de l'amine et du bromoester est séchée;on évapore le solvant et cyclise l'huile restante par chauffage avec 2g de chlorure de zinc.Après traitement habituel,on obtient 0,53g (28%) d'acide (méthyl-1 indolyl-3) acétique,F = 125-126°.(Litt.(72),F = 127-128°5).

Nous chauffons au reflux de l'éthanol des solutions de 2,14g de N-méthylaniline et 2,09g de γ-bromoacétylacétate d'éthyle dans 6 ml d'éthanol absolu.Le solvant est ensuite évaporé sous vide,le résidu repris par l'acide chlorhydrique 4N,et l'ester indolique insoluble extrait à l'éther,distillé puis saponifié.Nous obtenons ainsi:

chauffage de 2h1/2	0,125g d'acide	(6%)
17h	0,60g	(31%)
46h	0,67g	(35%)

La quantité d'acide n'est pas augmentée si l'on met un excès d'amine.

Condensation dans la diméthylformamide:

2,14g (0,02 mole) de N-méthylaniline et 2,09g (0,01 mole) de γ-bromoacétylacétate d'éthyle dissous dans 7 ml de diméthylformamide anhydre sont abandonnés une nuit à température ordinaire.Il ne se forme pas de précipité de bromhydrate de l'amine.La solution est jetée sur l'eau; on extrait à l'éther.Par alcalinification de la couche aqueuse,il vient 0,91g (85%) de N-méthylaniline;le dosage du brome dans la couche aqueuse indique que 93% du brome a été minéralisé.

Acide (benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3) acétique:

XIII , R = C_6H_5-CH_2 , R' = CH_3O-5

17g (0,08 mole) de N-benzyl p-anisidine et 8,63g (0,04 mole) de γ -bromo-

acétylacétate d'éthyle sont mis à condenser dans 30 ml de benzène anhydre.Au bout de 17h,il se sépare 8g (68%) de bromhydrate de l'amine. Le produit de condensation est cyclisé par chauffage sous azote 1/2h à 130-135° avec 13g de chlorure de zinc.Après extraction habituelle, l'ester indolique est distillé,$Eb_{0,25}$ = 173-177°,puis saponifié.On obtient 4,17g (35%) d'acide (benzyl-1 méthoxy-5 indolyl-3) acétique, F = 121°5-123° (benzène-éther de pétrole).(Litt.(11) F = 126°)

Analyse: $C_{18}H_{17}O_3N$, Calc.%: C 73,20 H 5,80 N 4,74
Tr. : 73,14 5,96 4,90

Acide (méthyl-1 benzyloxy-5 indolyl-3) acétique:

XIII , R = CH_3 , R' = $C_6H_5CH_2O$-5

8,52g (0,04 mole) de N-méthyl p-benzyloxy aniline et 4,18g de γ-bromo-acétylacétate d'éthyle sont dissous dans 30 ml d'éthanol absolu,et le mélange est chauffé au reflux pendant 19h.L'ester indolique,isolé de la manière habituelle,n'est pas distillé car il se décompose.Il est saponifié et donne 2,36g (40%) d'acide (méthyl-1 benzyloxy-5 indolyl-3) acétique,F = 151°5-152° (benzène-éther de pétrole).

Analyse: $C_{18}H_{17}O_3N$, Calc.%: C 73,20 H 5,80 N 4,74
Tr. : 73,37 5,74 4,85

Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 propionique:

XV , R = CH_3 , R' = H , R_1 = H , R_2 = CH_3

6,42g (0,06 mole) de N-méthylaniline et 6,69g (0,03 mole) de bromo-4 méthyl-2acétylacétate d'éthyle sont dissous dans 15 ml de benzène anhydre,et la solution est abandonnée une nuit à température ordinaire. On essore 71% de la quantité théorique de bromhydrate,et cyclise le produit de condensation par chauffage sous azote 1/2h à 130° avec 7,5g de chlorure de zinc.L'ester propionique est distillé,$Eb_{0,09}$ = 115-117°, puis saponifié.On obtient 1,74g (28%) d'acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 propionique, F = 111-113° (éther de pétrole).

Analyse: $C_{12}H_{13}O_2N$, Calc.%: C 70,91 H 6,45 N 6,89
Tr. : 70,66 6,25 6,76

Acide (méthyl-1' méthoxy-5' indolyl-3')-2 propionique:

XV , R = CH_3 , R' = CH_3O-5 , R_1 = H , R_2 = CH_3

10,96g (0,08 mole) de N-méthyl p-anisidine et 8,92g (0,04 mole) de

bromo-4 méthyl-2 acétylacétate d'éthyle sont dissous dans 20 ml de benzène anhydre.Au bout de 20h,on essore 63% de la quantité théorique de bromhydrate de N-méthyl p-anisidine.Après cyclisation du produit de condensation par chauffage avec du chlorure de zinc,on isole 3,25g de (méthyl-1' méthoxy-5' indolyl-3')-2 propionate d'éthyle,$Eb_{0,2}$ = 130-133°,qui donne par saponification 2,16g (18%) d'acide (méthyl-1' méthoxy-5' indolyl-3')-2 propionique,F = 123-124°(ligroïne 100-120°).

Analyse: $C_{13}H_{15}O_3N$, Calc.%: C 66,93 H 6,48 N 6,01
Tr. : 67,02 6,73 5,97

Acide (benzyl-1' indolyl-3')-2 propionique:

XV , R = $C_6H_5CH_2$, R' = H , R_1 = H , R_2 = CH_3

18,3g (0,1 mole) de N-benzylaniline et 11,15g de bromo-4 méthyl-2 acétylacétate d'éthyle sont dissous dans 20 ml de benzène anhydre.Au bout de 18h,on essore 4,1g (35%) de bromhydrate de l'amine.La condensation se fait donc lentement dans ce cas,ce qui semble dû à la nature de l'amine.Après la suite d'opérations habituelles,l'ester indolique est distillé,$Eb_{0,15}$ = 122-125°,puis saponifié en acide (benzyl-1' indolyl-3')-2 propionique,obtenu 1,95g (39% à partir du produit de condensation), F = 117°5-118°5 (ligroïne 100-120°).

Analyse: $C_{18}H_{17}O_2N$, Calc.%: C 77,39 H 6,13 N 5,01
Tr. : 77,14 6,27 5,17

Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 isobutyrique:

XV , R = CH_3 , R' = H , R_1 = R_2 = CH_3.

7,11g (0,03 mole) de bromo-4 diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle et 6,42g (0,06 mole) de N-méthylaniline sont dissous dans 15 ml de benzène anhydre.Au bout de 18h,on essore 2,59g (46%) de bromhydrate de N-méthylaniline.Après cyclisation au chlorure de zinc,le (méthyl-1' indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle (3,46g) est extrait à l'éther et purifié par recristallisation dans l'éthanol.Il fond à 80-80°5. (Littérature (66):F = 83°).

1,38g de cet ester donne par saponification 1,14g d'acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 isobutyrique,F=176-177°(benzène-éther de pétrole).

Analyse: $C_{13}H_{15}O_2N$, Calc.%: C 71,86 H 6,96 N 6,45
Tr. : 71,94 7,23 6,44

Acide (benzyl-1' méthoxy-5' indolyl-3')-2 isobutyrique:

XV , R = $C_6H_5CH_2$,R' = CH_3O-5 , R_1 = CH_3

8,52g (0,04 mole) de N-benzyl p-méthoxyaniline et 4,74g (0,02 mole) de bromo-4 diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle sont dissous dans 15 ml de benzène anhydre.Après 2 jours de repos à température ordinaire,on essore 4,13g (70%) de bromhydrate de l'amine.

Après cyclisation au chlorure de zinc et extraction habituelle,on distille 4,17g (57%) de (benzyl-1' méthoxy-5' indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle,$Eb_{0,06}$ = 175-180°,F = 80°5-82° (éthanol).

Analyse: $C_{22}H_{25}O_3N$, Calc.%: C 75,19 H 7,17 N 3,98
Tr. : 74,86 7,15 3,90

Par saponification,on obtient l'acide (benzyl-1' méthoxy-5' indolyl-3')-2 isobutyrique,F = 151-152° (benzène-éther de pétrole).

Analyse: $C_{20}H_{21}O_3N$, Calc.%: C 74,28 H 6,55 N 4,33
Tr. : 73,96 6,61 4,40

(Méthyl-1 indolyl-3) acétanilide: XVII

1°/Cyclisation au chlorure de zinc:

2,56g (0,01 mole) de ɣ-bromoacétoacétanilide (68) et 2,14g (0,02 mole) de N-méthylaniline sont dissous dans 10 ml de diméthylformamide anhydre,et le mélange est abandonné une nuit.On jette ensuite sur de l'eau; par dosage du brome dans cette couche aqueuse,on trouve que 90% du brome a été minéralisé.L'huile insoluble est extraite au benzène, sèchée,et après évaporation sous vide du solvant,elle cristallise.

Par recristallisation dans diméthylformamide-eau,nous pouvons purifier un échantillon de N-méthylanilino-4 acétoacétanilide,F = 91-92°5.(XVI)

Analyse: $C_{17}H_{18}O_2N_2$, Calc.%: C 72,32 H 6,42 N 9,92
Tr. : 72,52 6,80 9,95

Nous cyclisons l'huile brute par chauffage avec 2g de chlorure de zinc à 120° pendant 20 mn,puis reprenons par l'acide chlorhydrique 4N et le benzène.La solution benzénique est évaporée,et le résidu est filtré sur alumine dans le benzène.Nous obtenons ainsi 1,29g (48%) de (méthyl-1 indolyl-3) acétanilide,F = 114-115°5 (éthanol-eau)

Analyse: $C_{17}H_{16}O\ N_2$, Calc.%: C 77,24 H 6,10 N 10,60
Tr. : 77,26 6,06 10,70

Nous hydrolysons cet amide (1,12g) par chauffage 1h avec 200 ml d'acide

chlorhydrique 6N.La fraction acide (0,5g soit 63%) est de l'acide (méthyl-1 indolyl-3) acétique,F = 122-124°,identifié à l'acide (F =122-123°5) obtenu à partir de γ-bromoacétylacétate d'éthyle et de N-méthylaniline par cyclisation au chlorure de zinc.(F mélange = 122-123°5).

2°/Cyclisation par chauffage dans l'éthanol:
2,56g de γ-bromoacétoacétanilide et 2,14g de N-méthylaniline sont chauffés au reflux 17h dans 35 ml d'éthanol.Après avoir évaporé le solvant sous vide,on jette dans l'eau,extrait au benzène et lave la solution benzénique avec de l'acide chlorhydrique 2N.L'huile restant dans le benzène donne après 2 cristallisations dans alcool-eau 0,57g (21%) de (méthyl-1 indolyl-3) acétanilide,F = 109-111°.

2° PARTIE

Préparations dans la série du tétrahydrocarbazole.

En utilisant un bromocétoester cyclique, la réaction de Bischler était susceptible de conduire à des composés tricycliques.

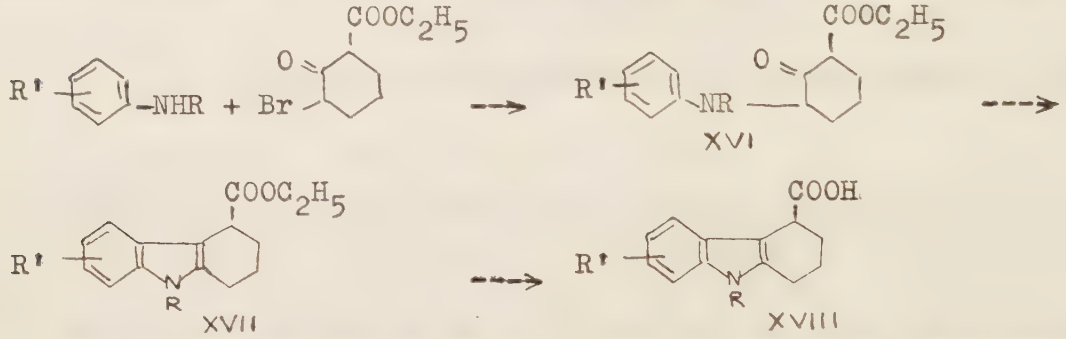
Effectivement, l'emploi de la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone, facilement accessible par bromuration selon Sheehan et Mumaw (73) de l'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone (74), nous a permis de préparer des acides ayant le squelette du tétrahydrocarbazole, et portant la fonction acide sur le noyau partiellement hydrogéné. Les composés de ce type ne semblent pas avoir été préparés, alors que l'on connaît au contraire les isomères qui portent la fonction acide sur le noyau benzénique.

La réaction de Bischler a été déjà utilisée plusieurs fois pour synthétiser des tétrahydrocarbazoles, les produits de départ étant une amine aromatique et une chloro-2 ou hydroxy-2 cyclohexanone. Nous nous bornerons à citer quelques exemples.

K. Ott (75) fut le premier à obtenir du tétrahydrocarbazole par chauffage d'aniline et de chloro-2 cyclohexanone. A partir de différentes amines et de chloro-2 cyclohexanone, Campbell et Mac Call ont préparé des chloro-7, diméthyl-6,7, diméthoxy-6,7, méthoxycarbonyl-6 ou 8 tétrahydro-1,2,3,4 carbazoles, avec des rendements variant de 13 à 65%. Jones et Tomlinson (76) ont fait réagir l'hydroxy-2 cyclohexanone sur une série d'amines en présence d'un peu d'acide chlorhydrique, ce qui les a conduit aux tétrahydrocarbazoles attendus avec des rendements de 12 à 77%. Campaigne et Lake (77) ont trouvé qu'il était préférable de préparer d'abord les arylaminocyclohexanones, puis de les cycliser sous conditions contrôlées (chauffage dans l'éthanol en présence de chlorure de zinc, chauffage avec du chlorure de magnésium ou un sel de l'amine en présence d'un excès d'amine).

Nous distinguerons deux cas suivant que nous partons d'amines aromatiques secondaires ou primaires.

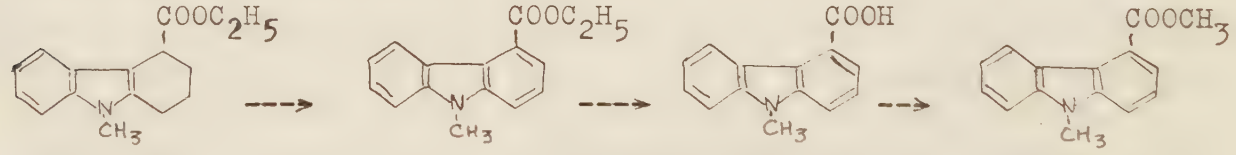
I-Avec des amines aromatiques secondaires, la réaction conduit à des acides tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxyliques-4 N-substitués.



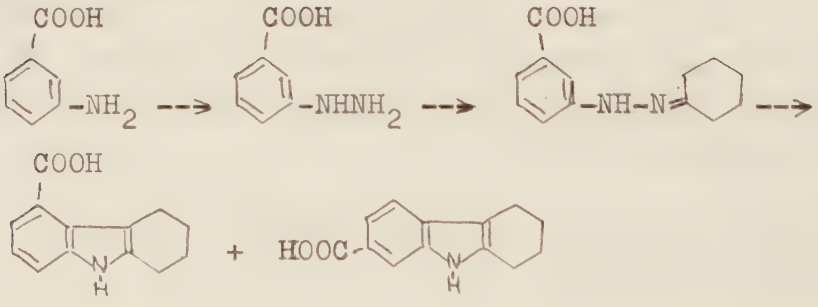
Nous avons étudié la réaction dans le cas de la N-méthylaniline. Nous avons effectué la cyclisation par les deux méthodes que nous avons utilisées dans notre premier chapître, soit condensation des réactifs dans le benzène anhydre suivie de cyclisation par chauffage avec du chlorure de zinc en poudre, soit chauffage des réactifs au reflux dans l'éthanol anhydre. Nous avons constaté que nous obtenons le même acide par les deux méthodes. Par décarboxylation, il donne du méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole, caractérisé par son point de fusion et celui de son picrate, en accord avec les données de la littérature (78).

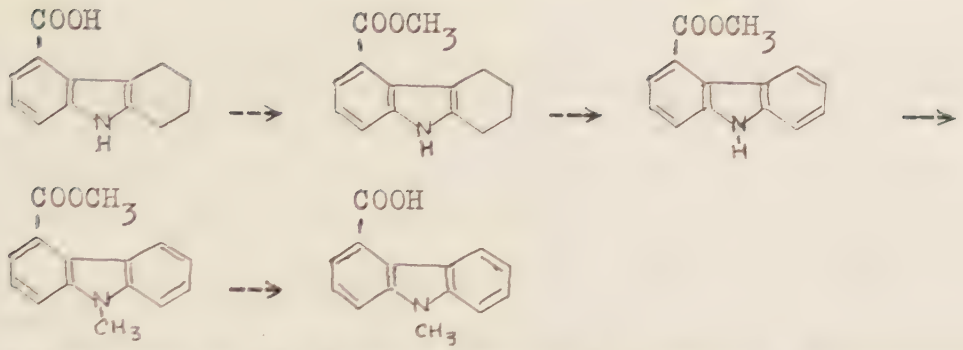
Nous avons prouvé qu'il s'agissait bien de l'acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 (et non 1) de la façon suivante:

D'une part:



D'autre part:





1°/Préparation de l'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-4 à partir du méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole obtenu par réaction de Bischler:

Le méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole a été aromatisé suivant le procédé décrit par Carter,Plant et Tomlinson (79), qui ont aromatisé des esters tétrahydrocarbazoliques portant la fonction ester sur le noyau aromatique par chauffage sous anhydride carbonique avec du palladium sur charbon à 5%.Cette méthode nous a conduits au méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 carbazole,F = 49°5-51°,avec un bon rendement (73%).Par saponification,nous obtenons un acide, F = 242-244°,qui cristallise du benzène en fines aiguilles jaunes. Nous avons préparé son ester méthylique,F = 108-109°.

2°/Préparation de l'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-4 authentique:

Nous avons préparé l'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-5 (80) par la méthode de Collar et Plant (81): le chlorhydrate de la m-carboxyphénylhydrazine (obtenu par le procédé décrit par Stephenson (82) pour le chlorhydrate de l'o-carboxyphénylhydrazine) est condensé avec la cyclohexanone en milieu tamponné,et la m-carboxyphénylhydrazone résultante est cyclisée en milieu acide.Il se forme ainsi un mélange d'acides tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxyliques-5 et 7,dans lequel domine l'acide 7.Par cristallisation en triangle,nous avons pu isoler de petites quantités de l'acide 5,dont l'ester méthylique (F = 93°) est aromatisé facilement (79) en méthoxycarbonyl-4 carbazole, F = 92-94°.

Carter,Plant et Tomlinson (79) décrivent la méthylation sur l'azote du méthoxycarbonyl-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole par le sulfate de méthyle en présence de potasse dans l'acétone anhydre.Cette méthode appliquée au méthoxycarbonyl-4 carbazole nous a donné le méthyl-9 méthoxycarbonyl-4 carbazole,F = 108-109°,et l'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-4,F = 242-244°.

3°/Identification:
Le point de fusion du mélange des acides préparés par les deux méthodes est 242-244°,tandis que celui du mélange des esters méthyliques est 108-109°.De plus,les spectres infra-rouge des acides d'une part, des esters méthyliques d'autre part,faits en pastilles dans le bromure de potassium,présentent exactement les mêmes bandes.

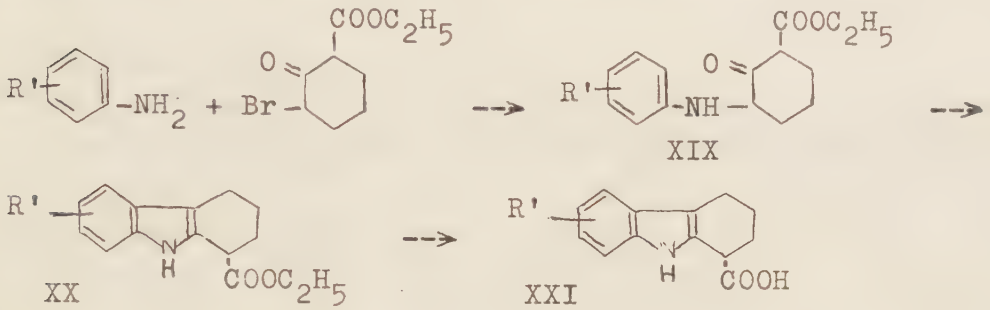
Nous avons donc bien obtenu,à partir de N-méthylaniline et de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone,l'acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4.Signalons que l'acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1 a été préparé par Gilman et Spatz (83) qui indiquent F = 185°.
Comme nous disposions d'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique -7,nous en avons préparé l'ester méthylique que nous avons aromatisé(79) en méthoxycarbonyl-2 carbazole.La méthylation de ce dernier produit sur l'azote nous a donné le méthyl-9 méthoxycarbonyl-2 carbazole, F = 102-103°,et l'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-2,F = 275°, non encore décrits.

Nous avons obtenu l'acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 avec un meilleur rendement par cyclisation du produit de condensation des réactifs par le chlorure de zinc (55%) que par ébullition des réactifs dans l'éthanol absolu (6%).Cependant ce dernier procédé nous a donné l'acide éthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 avec un rendement de 31%.Nous avons appliqué la méthode de cyclisation au chlorure de zinc pour obtenir l'acide benzyl-9 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 (50%).

Nous avons pu isoler le produit de condensation de la N-méthylaniline et de la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone (N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone) qui est cristallisé;mais même purifié, il s'altère rapidement et au bout de quelques semaines,est à l'état d'huile brun foncé.Son spectre infra-rouge (en suspension dans le nujol) présente une bande cétone à 1.706 cm^{-1} et une bande ester à 1.730 cm^{-1}.
Nous avons cyclisé cet intermédiaire purifié par chauffage avec du chlorure de zinc.Le rendement de la cyclisation a été 77%.

Nous avons facilement réduit le méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole en méthyl-9 hydroxyméthyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole par l'hydrure de lithium et aluminium,suivant la technique couramment employée par Igolen (65,p 63).

II-Avec des amines aromatiques primaires, notre méthode conduit à des acides tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxyliques-1,

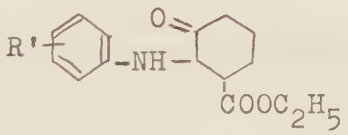


XIX

XX XXI

ce qui est à prévoir d'après ce que l'on sait de la réaction de Bischler.D'une manière analogue,Jönsson (55) a obtenu,à partir d'aniline et de bromo-4 diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle,l'(indolyl-2')-2 isobutyrate d'éthyle.

Notons que la structure du produit intermédiaire XIX n'est pas sûre et qu'elle peut être:



XXII

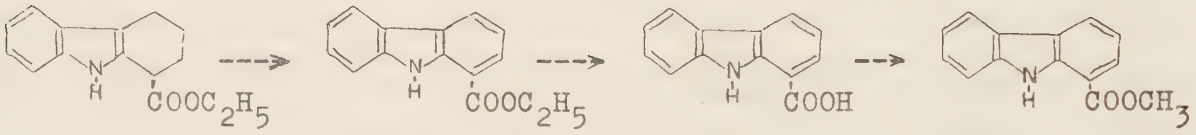
Nous avons étudié la réaction dans le cas où l'amine employée est l'aniline.

La condensation de l'aniline et du bromoester se fait par repos 18 heures à température ordinaire dans le benzène anhydre.Il se sépare du bromhydrate d'aniline (65%),et le produit de condensation est cyclisé par chauffage avec du chlorure de zinc.L'éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole est distillé puis saponifié,et on obtient l'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1 avec un rendement de 10% (calculé à partir du bromoester de départ).

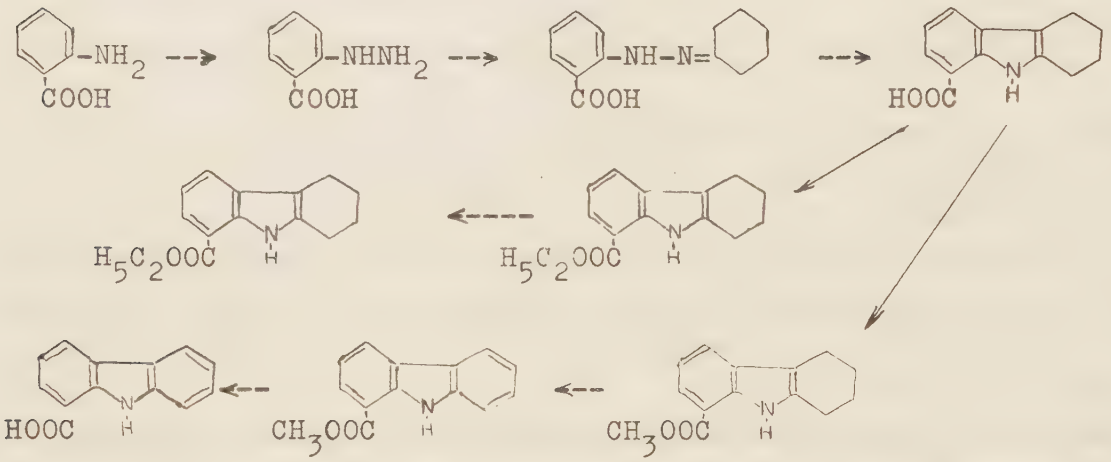
Nous avons effectué également la cyclisation par chauffage des réactifs (2 moles d'amine pour une de bromoester) au reflux de l'éthanol anhydre.Nous avons ainsi obtenu l'ester carbazolique avec un rendement excellent de 86%.Saponifié,il nous a conduit au même acide.

Nous avons établi la sturcture des produits obtenus de la manière suivante:

D'une part:



D'autre part:



1°/Préparation de l'acide carbazole carboxylique-1 et de ses esters à partir de l'éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole obtenu par réaction de Bischler:

L'éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,aromatisé par chauffage avec du palladium sur charbon à 5%,donne l'éthoxycarbonyl-1 carbazole,F = 105-106°5,(littérature (19) 106-107°) qui est saponifié en acide carbazole carboxylique-1,F = 263-266°,pour lequel la littérature indique F = 271-273° (84) ou 268-269° (85).Estérifié par le méthanol, cet acide donne le méthoxycarbonyl-1 carbazole,F = 137-138°,non encore décrit.

2°/Préparation d'échantillons authentiques:

Collar et Plant (81) ont décrit la préparation de l'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-8 par cyclisation en milieu acide de l'o-carboxyphénylhydrazone de la cyclohexanone.Nous avons obtenu le chlorhydrate de l'o-carboxyphénylhydrazine nécessaire selon Stephenson (82).

Nous estérifions l'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-8 et aromatisons ses esters selon la méthode de Carter,Plant et Tomlinson (79);nous obtenons ainsi l'éthoxycarbonyl-1 carbazole,F = 106-107°, (littérature (84) 106-107°) et le méthoxycarbonyl-1 carbazole,F = 137-138°.Par saponification,nous préparons l'acide carbazole carboxylique-1 authentique.
Notons que l'acide carbazole carboxylique-4 est connu (79);il fond à 244-245°.

3°/Identification:
Nous prenons les points de fusion du mélange des esters méthyliques, F = 137-138°,des esters éthyliques,F = 106-107°,et des acides, F = 264-266°.
Les spectres infra-rouge des acides faits en pastilles dans le bromure de potassium présentent les mêmes bandes.

Nous pouvons donc affirmer que nous avons obtenu l'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1.Cet acide se décarboxyle très facilement en tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,et ne peut être recristallisé que dans le mélange éther -éther de pétrole 35-50°.Cette fragilité est en rapport avec la position du groupe carboxylique.

Nous avons préparé par chauffage de différentes amines primaires et de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone au reflux de l'éthanol anhydre différents esters.Le rendement fût 75 à 80% pour R' = méthoxy-6,chloro-6,éthoxy-6,méthyl-6,42% pour R' = éthoxycarbonyl-6 et 30% si R' = benzyloxy-6.Nous avons préparé les acides correspondants pour R' = méthoxy-6 et éthoxy-6.Nous avons constaté que ces acides sont fragiles,et nous avons caractérisé l'acide éthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1 à l'état de sel de cyclohexylamine (méthode employée par Jönsson (55) pour caractériser l'acide (indolyl-2')-2 isobutyrique,trop fragile pour être purifié à l'état libre).

Nous avons pu isoler à l'état cristallisé les produits de condensation de la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone avec l'aniline et la p-éthoxy-aniline.Ces corps sont instables et se transforment en huile brune en deux semaines.Leurs spectres infra-rouge,en suspension

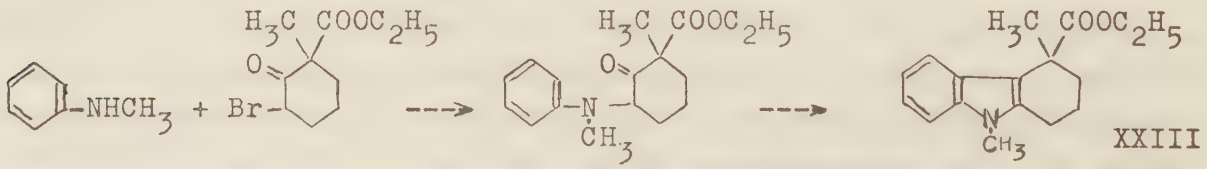
dans le nujol,possèdent une bande NH à 3.355 cm^{-1} et une bande cétone-ester non dédoublée à 1710-1718 cm^{-1}.
On peut remarquer que le spectre infra-rouge de l'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone présente une bande cétone à 1721 cm^{-1} et une bande ester à 1735 cm^{-1} (86),que celui de l'acétylacétate d'éthyle présente ces bandes respectivement à 1718 et 1742 cm^{-1} (87),tandis que dans celui du lévulate d'éthyle,elles figurent à 1721 et 1726 cm^{-1} (88).Il semble donc que ces bandes soient plus rapprochées pour un γ-cétoester que pour un β-cétoester.
Le fait que la bande cétone-ester ne soit pas dédoublée dans leur spectre inclinerait à penser que les produits de condensation de l'aniline et de la p-éthoxyaniline avec la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone sont plutôt représentés par la formule XXII qui correspond à un γ-cétoester,d'autant plus que la bande cétone-ester est dédoublée dans le spectre du produit de condensation de la N-méthylaniline et de la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone.

Préparations à partir de la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone:

Nous avons ensuite employé comme bromocétoester la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone.

L'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone traitée en présence d'iodure de méthyle par du méthylate de sodium (89,90) conduit à l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone,dont la bromuration (91) donne la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone,composé cristallisé,F = 50-51°. (Alors que les auteurs opèrent la bromuration dans l'éther de pétrole, nous avons employé le chloroforme,comme nous l'avons fait pour la bromuration de l'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone.)

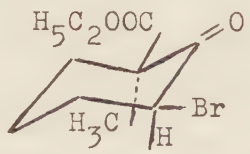
I-Réaction avec la N-méthylaniline:



XXIII

Par analogie avec ce qui se passe lorsque nous employons la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone,nous pensons que la réaction conduit à l'acide diméthyl-4,9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4.

Nous avons constaté que la condensation de la N-méthylaniline et de la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone se fait très lentement par repos des réactifs dans le benzène anhydre;aucun précipité de bromhydrate d'amine n'apparaît au bout de 10 jours (alors qu'avec l'aniline,il est abondant après deux jours).En réalisant les modèles moléculaires compacts des deux réactifs,nous constatons que l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone est très encombrée,et le brome se fixe vraisemblablement en 6 en position équatoriale,contrairement à ce qui doit se passer avec l'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone.



La N-méthylaniline ne peut se fixer qu'en position équatoriale dans les deux cas.

Après avoir laissé la N-méthylaniline et la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone en contact dans le benzène anhydre pendant deux mois,puis cyclisé le produit de condensation par chauffage sous azote avec du chlorure de zinc,nous avons obtenu une fraction carbazolique notable (49%) qui est distillée et qui cristallise.Nous obtenons ainsi le diméthyl-4,9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 90-91°.Nous avons constaté que cet ester est saponifié en acide diméthyl-4,9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 avec un très bon rendement par la potasse éthanolique ou glycolique.Par contre,si nous employons la potasse méthanolique normale,la quantité d'acide obtenue est très faible;la fraction non saponifiée,recristallisée plusieurs fois dans le méthanol fond à 117-119°,et ce point de fusion n'est pas abaissé (119-120°) par mélange avec l'ester méthylique de l'acide diméthyl-4,9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 (F = 121-122°).Il doit donc y avoir transestérification.

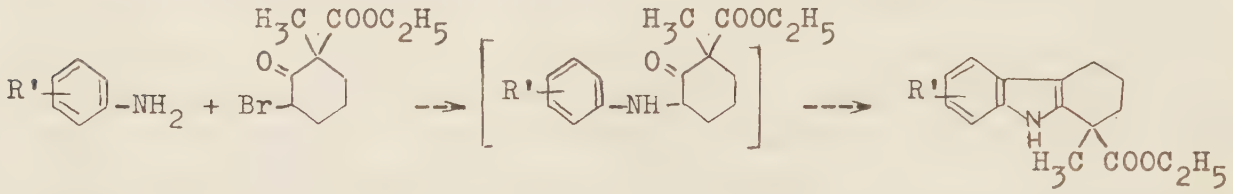
Par simple ébullition des réactifs dans l'éthanol absolu pendant 48 heures,il ne se forme pas d'ester carbazolique.De même par ébullition 20 heures dans le même solvant en présence de chlorure de zinc. Ceci semble imputable à la difficulté de condensation des deux réactifs.En effet,nous avons ensuite effectué cette condensation par chauf-

fage des réactifs dans la diméthylformamide,et l'avons estimé par dosage du brome minéralisé.Nous avons ainsi observé:

Temps de chauffage	Température	Brome minéralisé
3 heures	75°	25%
15 "	75°	66%
15 "	65°	56%

Dans ce dernier cas,nous avons pu obtenir l'ester carbazolique (38% à partir du bromoester de départ) en cylisant le produit de condensation par chauffage dans l'éthanol absolu contenant du chlorure de zinc.

II-Réaction avec les amines primaires:



Nous avons effectué la réaction simplement par ébullition des réactifs dans l'éthanol anhydre.Nous avons ainsi obtenu des esters à partir de l'aniline,de la p-anisidine et de la p-chloroaniline,avec des rendements respectifs de 54,22 et 71%.Ce sont des liquides très visqueux.Le méthyl-1 méthoxy-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole et le méthyl-1 chloro-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole ont été caractérisés par leurs picrates,rouge foncé.Par saponification, le méthyl-1 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole a donné une fraction acide huileuse qui a été décarboxylée en méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 63-65°,identifié à un échantillon authentique, F = 62-64°,préparé par la méthode de Fischer (92).Point de fusion du mélange,F = 62-64°.

Ceci prouve que nous avons bien obtenu le méthyl-1 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole et non le méthyl-4 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole.

Partie expérimentale.

Réaction entre la N-méthylaniline et la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone:

1°/Cyclisation au chlorure de zinc:

A 32,1g (0,3 mole) de N-méthylaniline dissous dans 35 ml de benzène anhydre,on ajoute 37,3g (0,15 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone dissous dans 35 ml du même solvant,et le mélange est abandonné 2 jours à température ordinaire.On essore 19,5g (68%) de bromhydrate de l'amine.La fraction basique est extraite de la solution benzénique par l'acide chlorhydrique 4N,libérée par alcalinification et cyclisée par chauffage sous azote avec 34g de chlorure de zinc anhydre,à 125-135° pendant 1/2h.On reprend ensuite par l'acide chlorhydrique 4N et extrait à l'éther.Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant,on obtient 26,4g (67%) d'ester cristallisé,méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole, F = 85°5-86°5 (éthanol-eau).

Analyse, $C_{16}H_{19}O_2N$,	Calc.%:	C 74,68	H 7,44	N 5,44
	Tr. :	75,01	7,55	5,66

1g de cet ester,saponifié par reflux 2h avec 10 ml de potasse méthanolique normale,donne 0,75g (85%) d'acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 (XVIII, R = CH_3 , R' = H),F = 180-181 ,après recristallisation dans le mélange benzène-éther de pétrole 60-80°.

Analyse: $C_{14}H_{15}O_2N$,	Calc.%:	C 73,34	H 6,59	N 6,11
	Tr. :	73,58	6,85	6,07

N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone:

(XVI, R = CH_3 , R' = H).

21,4g (0,2 mole) de N-méthylaniline et 24,9g (0,1 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone dissous dans 40 ml de benzène anhydre sont abandonnés 2 jours à température ordinaire.Après avoir essoré le bromhydrate de l'amine,on extrait la fraction basique à l'acide chlorhydrique 4N,la reprécipite par l'ammoniaque et l'extrait au benzène. C'est une huile (23g) qui,traitée par éther-éther de pétrole,donne

9,1g (33%) de N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone, aiguilles blanches, F = 75-76°5 (éther-éther de pétrole).

Analyse: $C_{16}H_{21}O_3N$, Calc.%: C 69,69 H 7,69 N 5,09
Tr. : 69,63 7,80 5,28

Spectre infra-rouge (Nujol): bande cétone à 1.705 cm^{-1}, bande ester à 1.730 cm^{-1}.

Cyclisation de la N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone purifiée:

5,5g (0,02 mole) de N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone sont chauffés sous azote avec 5g de chlorure de zinc en poudre. Une réaction très vive se déclenche à 105° et fait monter la température du mélange à 180°. On maintient 20 mn à 120-130°, puis reprend par l'acide chlorhydrique 4N et l'éther. On isole ainsi 3,95g (77%) d'ester jaune clair, F = 84°5-85°5 après une recristallisation dans l'éthanol.

Méthyl-9 hydroxyméthyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:

A une suspension fortement agitée de 1,55g d'hydrure de lithium-aluminium dans 300 ml d'éther anhydre, on ajoute rapidement car il n'y a pas d'élévation de température, une solution de 5g de méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole dans 80 ml d'éther. Le mélange est ensuite chauffé au reflux 3h, puis refroidi au bain de glace et hydrolysé d'abord par l'éther humide puis par l'eau. Il précipite un solide blanc. La solution surnageante est décantée et le solide rincé plusieurs fois à l'éther. Les solutions éthérées renferment 3,34g (71%) d'une huile brun clair qui cristallise, F = 94-96°. Après recristallisation dans l'éther de pétrole 60-80°, F = 96-97°.

Analyse: $C_{14}H_{17}O\,N$, Calc.%: C 78,10 H 7,96 N 6,51
Tr. : 77,89 7,97 6,77

2°/Cyclisation par chauffage dans l'éthanol anhydre:

10,7g (0,1 mole) de N-méthylaniline et 12,45g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone sont chauffés au reflux 16h dans 30 ml d'éthanol anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, on jette sur 200 ml d'eau et extrait à l'éther. De la couche aqueuse, on peut récupérer 4,64g (87% de la quantité qui aurait dû passer sous forme de bromhydrate) de N-méthylaniline après alcalinification.

La solution éthérée est lavée par l'acide chlorhydrique dilué,sèchée; après évaporation du solvant,on saponifie directement et obtient 0,7g (6%) d'acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4, F = 173-175°.
Echantillon pour analyse,F = 180-181°.Mélange,F = 175-177°.
L'acide obtenu est décarboxylé par chauffage à 180° pendant 1h;ensuite, on distille sous vide et obtient un produit cristallisé qui est du méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 48-49°,picrate (aiguilles rouge sombre) F = 112-113°.(Littérature (77):F = 48°,picrate,F = 114°).

3°/Etude de la structure des produits obtenus:

A-Transformation du produit obtenu par réaction de Bischler:

Méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 carbazole:
2g de méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole et 0,450g de palladium sur charbon à 5% sont chauffés sous anhydride carbonique.On observe une effervescence vive à 230-260°,et on maintient cette température jusqu'à ce que l'effervescence cesse (15mn.).Le mélange est repris par l'acétone,la solution est filtrée puis précipitée par l'eau.On extrait à l'éther 1,54g (75%) de méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 carbazole,F = 49°5-51° (éther de pétrole).

Analyse: $C_{16}H_{15}O_2N$,	Calc.%:	C 75,87	H 5,97	N 5,53
	Tr. :	75,57	5,83	5,95

Acide méthyl-9 carbazole carboxylique-4:
Par saponification de 0,62g de l'ester précédent,nous obtenons 0,43g d'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-4 qui cristallise (benzène) en aiguilles jaunes irrisées,F = 242-244° (Kofler).

Analyse: $C_{14}H_{11}O_2N$,	Calc.%:	C 74,65	H 4,92	N 6,22
	Tr. :	74,80	4,91	6,53

Echantillon authentique,F = 242-244°.
Mélange,F = 242-244°.

Méthyl-9 méthoxycarbonyl-4 carbazole:
1g d'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-4 est chauffé au reflux 5h dans 50ml de méthanol anhydre contenant 1,6 ml d'acide sulfurique

concentré.On alcalinifie ensuite par l'ammoniaque 4N et précipite par l'eau l'ester qui est essoré et recristallisé dans le méthanol.On obtient 0,800g (74%) de méthyl-9 méthoxycarbonyl-4 carbazole,F =108-109°
Echantillon authentique,F = 108-109°.
Mélange,F = 108-109°.

B-Préparation d'échantillons authentiques:

42g d'acide m-aminobenzoïque sont tranformés en chlorhydrate de m-carboxyphénylhydrazine (81) qui est utilisé (80) pour préparer la m-carboxyphénylhydrazone de la cyclohexanone.Celle-ci est cyclisée (80) et on obtient 50g d'un mélange des acides tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxyliques-5 et -7.Par cristallisation en triangle,nous isolons un peu de l'acide 5 que nous estérifions par le méthanol en présence d'acide sulfurique.Après recristallisation,nous obtenons 1,8g de méthoxycarbonyl-5 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 90-91° (littérature(80) 93°),que nous aromatisons (78) en méthoxycarbonyl-4 carbazole,F = 92-94° (littérature (78) 96-97°).

Méthylation sur l'azote du méthoxycarbonyl-4 carbazole:
A 0,695g de méthoxycarbonyl-4 carbazole dissous dans 14 ml d'acétone anhydre,on ajoute 0,95g de potasse en poudre.Le mélange est chauffé au reflux et on ajoute en 10 mn une solution de 1 ml de sulfate de méthyle dans 1 ml d'acétone.On chauffe encore 1hl/2 au reflux,refroidit et ajoute de l'eau.Il se sépare une huile qui est extraite à l'éther.Traitée par l'éther de pétrole,elle donne des cristaux de méthyl-9 méthoxycarbonyl-4 carbazole,F = 108-109° (méthanol).

Analyse: $C_{15}H_{13}O_2N$,Calc.%:	C 75,30	H 5,48	N 5,85
Tr. :	75,42	5,33	5,74

La solution aqueuse donne par acidification 0,322g (46%) d'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-4,aiguilles jaunes,qui peut être recristallisé dans l'éthanol ou le benzène,F = 242-244° (Kofler).

Analyse: $C_{14}H_{11}O_2N$, Calc.%:	C 74,65	H 4,92	N 6,22
Tr. :	75,02	5,16	6,10

Préparation du méthyl-9 méthoxycarbonyl-2 carbazole et de l'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-2:

Nous disposions de quantités importantes d'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-7 (voir p 52).Nous avons préparé son ester méthylique et l'avons aromatisé en méthoxycarbonyl-2 carbazole (78) que nous méthylons sur l'azote.

A 1g de méthoxycarbonyl-2 carbazole dissous dans 20 ml d'acétone anhydre,on ajoute 1,35g de potasse en poudre.Le mélange est chauffé au reflux,et on lui ajoute une solution de 1,4 ml de sulfate de méthyle dans 1,4 ml d'acétone.On prolonge le reflux pendant 1h1/2 puis refroidit le mélange et ajoute de l'eau.L'huile précipitée est extraite à l'éther.Par cristallisation dans le méthanol,on obtient 0,25g de méthyl-9 méthoxycarbonyl-2 carbazole,F = 102-103°.

Analyse: $C_{15}H_{13}O_2N$,	Calc.%:	C 73,30	H 5,48	N 5,85
	Tr. :	75,01	5,10	5,82

Par acidification de la couche aqueuse,on précipite 0,5g d'acide méthyl-9 carbazole carboxylique-2,aiguilles jaunes,qui est recristallisé dans l'éthanol.F = 272-274°.

Analyse: $C_{14}H_{11}O_2N$,	Calc.%:	C 74,65	H 4,92	N 6,22
	Tr. :	74,41	4,73	6,16

Acide benzyl-9 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4:

Un mélange de 7,47g (0,03 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone et de 12,78g (0,06 mole) de N-benzyl p-anisidine dissous dans 25 ml de benzène anhydre est abandonné 4 jours à température ordinaire, puis on essore le bromhydrate d'amine formé,évapore le benzène,et chauffe le résidu de la solution benzénique sous azote pendant 1/2h à 140° avec 11g de chlorure de zinc.

La fraction carbazolique est distillée;on obtient 5,77g d'une huile très visqueuse,$Eb_{0,08}$ = 185-195°,qui donnent par saponification 5,06g (50%) d'acide benzyl-9 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4,F = 176-177° (benzène-éther de pétrole 60-80°).

Analyse: $C_{21}H_{23}O_3N$,	Calc.%:	C 75,20	H 6,31	N4,18
	Tr. ;	75,39	6,25	4,04

Ethyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole: XVII, R = C_2H_5, R' = H
12,1g (0,1 mole) de N-éthylaniline et 12,45g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone sont chauffés au reflux 44h dans 15 ml d'éthanol absolu.Le mélange est ensuite traité à la manière habituelle, .L'éthyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole est distillé, $Eb_{0,06}$ = 130-136°;obtenu 4,1g (31%). F = 58°5-59° après recristallisation dans l'éther de pétrole.

Analyse: $C_{17}H_{21}O_2N$, Calc.%: C 75,24 H 7,80 N 5,29
Tr. : 75,18 7,73 5,29

Acide éthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4: XVIII, R = C_2H_5, R' = H
0,86g de l'ester précédent donne par saponification par la potasse méthanolique 0,69g (90%) d'acide éthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4,F = 188-190° (benzène).

Analyse: $C_{15}H_{17}O_2N$, Calc.%: C 74,05 H 7,04 N 5,76
Tr. : 74,30 7,18 5,88

Réaction entre l'aniline et la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone:

1°/Cyclisation au chlorure de zinc:
9,3g (0,1 mole) d'aniline et 12,45g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone dissous dans 25 ml de benzène anhydre sont abandonnés 4 jours à température ordinaire;après avoir essoré le bromhydrate d'aniline quiprécipite (5,76g soit 65%),on isole la fraction basique de la façon habituelle et la chauffe sous azote 1/2h à 125-130° avec 10g de chlorure de zinc.On reprend ensuite par l'acide chlorhydrique 4N et extrait au benzène.La fraction indolique est ensuite distillée,2,12g (17%),$Eb_{0,12}$ =135-140°,puis saponifiée;on obtient 1,05g (10%) d'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1,qui est recristallisé dans le mélange éther-éther de pétrole en raison de sa fragilité, F = 103-105°.

Analyse: $C_{13}H_{13}O_2N$, Calc.%: C 72,54 H 6,09 N 6,51
Tr. : 72,48 6,24 6,51

2°/Anilino-6 éthoxycarbonyl-2 (ou 5) cyclohexanone:
XIX ou XXII,R' = H
Après condensation des réactifs dans le benzène anhydre,nous isolons la fraction basique.C'est une huile visqueuse qui cristallise lentement

à la glacière.Nous avons purifié les cristaux (aiguilles) par recristallisation dans éther-éther de pétrole.Leur point de fusion est 95°5-96°.Le rendement est très faible.

Analyse: $C_{15}H_{19}O_3N$, Calc.%: C 68,94 H 7,33 N 5,36
Tr. : 69,18 7,55 5,61

Spectre infra-rouge (Nujol):bande cétone-ester non dédoublée à 1.706-1.718 cm^{-1}.

2°/Cyclisation par chauffage dans l'éthanol:

18,6g (0,2 mole) d'aniline et 24,9 (0,1 mole)de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone sont chauffés au reflux 16h dans 30 ml d'éthanol anhydre. On jette ensuite sur 300 ml d'eau et extrait à l'éther:La solution éthérée est lavée à HCl 4N puis à l'eau,et séchée sur sulfate de sodium.Après évaporation du solvant,on distille l'éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,$Eb_{0,03}$ = 125-128°.C'est une huile jaune clair très visqueuse,et nous n'avons pas pu obtenir un résultat analytique très satisfaisant car sa viscosité rend la distillation difficile.

Analyse: $C_{15}H_{17}O_2N$,Calc.%: C 74,05 H 7,04 N 5,76
Tr. : 73,55 6,78 5,96

Obtenu 21,07g d'ester,soit 86%.

7,95g de l'ester précédent donnent par saponification 6,63g (94%) d'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1, F = 100-102°. (mélange avec l'acide obtenu par cyclisation au chlorure de zinc: F = 100°5-103°).

3°/Etude de la structure du produit obtenu:

A-Transformation du produit obtenu par réaction de Bischler:

Ethoxycarbonyl-1 carbazole:

1,92g d'éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole et 0,5g de palladium sur charbon à 5% sont chauffés sous anhydride carbonique. Une effervescence vive se déclanche à 210°;on maintient le mélange à 250-280° jusqu'à ce qu'elle cesse (10 mn).On reprend ensuite par l'acétone,filtre la solution obtenueet lui ajoute de l'eau;il précipite 1,58g (83%) d'éthoxycarbonyl-1 carbazole qui est recristallisé dans l'éthanol,F = 105-106°5.

Echantillon authentique,F = 106-107°.Mélange,F = 106-107°.

Acide carbazole carboxylique-1:
1,17g d'éthoxycarbonyl-1 carbazole,saponifié par la potasse méthanolique donne 0,97g d'acide carbazole carboxylique-1,F = 264-266° (éthanol), fines aiguilles blanches.
Echantillon authentique,F = 264-266°.
Mélange,F = 264-266°.

Méthoxycarbonyl-1 carbazole:
Une solution éthèrée d'acide carbazole carboxylique-1 est traitée par une solution éthèrée de diazométhane.L'ester obtenu est un solide blanc qui est recristallisé pour analyse car la littérature (85) le mentionne mais n'indique pas son point de fusion.Il est recristallisé dans le méthanol et fond à 137-138°.

Analyse: $C_{14}H_{11}O_2N$		C	H	N
	Calc.%:	74,65	4,92	6,22
	Tr. :	74,70	4,85	6,42

Echantillon authentique,F = 137-138°.
Mélange,F = 137-138°.

B-Préparation d'échantillons authentiques:

A partir d'acide o-aminobenzoïque,nous préparons (81) le chlorhydrate de l'o-carboxyphénylhydrazine qui est transformé (80) en o-carboxyphénylhydrazone de la cyclohexanone.Ce dernier produit se cyclise en milieu acide (80) en acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-8 qui,estérifié (80) par le méthanol sulfurique ou l'éthanol sulfurique donne respectivement le méthoxycarbonyl-8 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 120-122°,et l'éthoxycarbonyl-8 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 75-76°.

Ethoxycarbonyl-1 carbazole:
0,5g d'éthoxycarbonyl-8 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole sont chauffés 10mn sous anhydride carbonique avec 0,13g de palladium sur charbon à 5%.Le mélange est repris par l'acétone.Après filtration,on précipite par l'eau 0,4g d'éthoxycarbonyl-1 carbazole,F = 106-107° (éthanol).

Méthoxycarbonyl-1 carbazole:
De la même façon,2g de méthoxycarbonyl-8 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole

chauffés avec 0,52g de palladium sur charbon à 5% donnent 1,51g de méthoxycarbonyl-1 carbazole,F = 137-138° (méthanol).

Acide carbazole carboxylique-1:
Le méthoxycarbonyl-1 carbazole,saponifié par la potasse méthanolique donne l'acide carbazole carboxylique-1,F = 264-266°.

Méthoxy-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:

XX, R' = CH_3O-6
26,4g (0,2 mole) de p-anisidine et 24,9g (0,1 mole) d'éthoxycarbonyl-2 bromo-6 cyclohexanone sont chauffés au reflux 16h dans 40 ml d'éthanol anhydre.La fraction carbazolique,isolée à la manière habituelle,est distillée;l'ester est une huile très visqueuse,$Eb_{0,1}$ = 170-171°, qui cristallise.Obtenu 21,9g soit 80%.Après cristallisation dans l'éthanol,le méthoxy-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole fond à 88°5-89°.

Analyse: $C_{16}H_{19}O_3N$,	Calc.%:	C 70,31	H 7,01	N 5,13
	Tr. :	70,30	7,3	5,31

Acide méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1:
XXI, R' = CH_3O-6
10,9g de l'ester précédent,saponifiés par la potasse méthanolique, donnent 9,25g d'acide méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1,F = 112-112°5,après recristallisation dans éther-éther de pétrole.

Analyse: $C_{14}H_{15}O_3N$,	Calc.%:	C 68,55	H 6,16	N 5,71
	Tr; ;	68,71	6,03	5,82

Benzyloxy-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:
XX , R' = $C_6H_5CH_2O$-6
15,92g (0,08 mole) de p-benzyloxyaniline et 9,96g (0,04 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexannone sont chauffés au reflux 16h dans 70 ml d'éthanol anhydre.L'extraction est conduite à la manière habituelle.Le benzyloxy-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole est distillé,$Eb_{0,1}$ = 175-185°,obtenu 4,18g (30%).Ce produit cristallise,F = 87-88° (éthanol).

Analyse: $C_{22}H_{23}O_3N$,	Calc.%:	C 75,62	H 6,63	N 4,01
	Tr. :	75,35	6,41	4,02

Chloro-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:

XX , R' = Cl-6

25,5g (0,2 mole) de p-chloroaniline et 24,9g (0,1 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone sont chauffés au reflux 16h dans 35 ml d'éthanol anhydre.Le mélange est ensuite traité à la manière habituelle, et on isole par distillation 22,4g (80%) de chloro-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole qui cristallise,F = 86-86°5 (éthanol).

Analyse: $C_{15}H_{16}O_2$ N Cl ,	Calc.%:	C 64,86	H 5,81	N 5,04
	Tr. :	64,68	5,57	4,97

Ethoxy-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:

XX , R' = C_2H_5O-6

13,7g (0,1 mole) de p-éthoxyaniline et 12,45g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone donnent par réaction habituelle 10,87g (75%) d'éthoxy-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole, $Eb_{0,07-0,08}$ = 155-160°.C'est une huile très visqueuse qui ne cristallise pas.Nous avons préparé son picrate (0,845g d'ester donne 1,337g de dérivé soit 88%) qui cristallise de l'éthanol en belles aiguilles rouge sombre,F = 125-125°5.

Analyse: $C_{23}H_{24}O_{10}N_4$,	Calc.%:	C 53,49	H 4,68	N 10,85
	Tr. :	53,74	4,68	10,70

Acide éthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1:

XXI , R' = C_2H_5O-6

Par saponification de l'ester précédent,nous obtenons une fraction acide huileuse.Ne pouvant la faire cristalliser,nous avons préparé le sel de cyclohexylamine de cet acide.

0,4g d'acide éthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1 est dissous dans l'éthanol anhydre;on ajoute un excès de cyclohexylamine, et,par dilution par l'éther,on précipite le sel de cyclohexylamine de l'acide.Il cristallise de l'éthanol en aiguilles blanches,F = 150-152° (décomp.)

Analyse: $C_{21}H_{30}O_3N_2$,	Calc.%:	C 72,58	H 8,34	N 8,91
	Tr. :	73,07	8,00	8,75

p-Ethoxyanilino-6 éthoxycarbonyl-2 (ou 5) cyclohexanone:

XIX ou XXII, R' = C_2H_5O-4

Nous avons isolé ce produit au cours d'un essai de cyclisation par ébullition dans l'éthanol anhydre entre 27,4g (0,2 mole) de p-éthoxyaniline et 24,9g (0,1 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone, pour lequel l'ébullition n'avait été maintenue que 10 mn.La fraction carbazolique insoluble dans l'acide chlorhydrique 4N fût très faible (4,9g soit 10%).La fraction soluble dans l'acide est une huile visqueuse (15g) qui donne des cristaux par traitement par éther-éther de pétrole. (5,5g).Après recristallisation dans ce mélange,ces cristaux de p-éthoxyanilino-6 éthoxycarbonyl-2 (ou 5) cyclohexanone fondent à 98-99°5.

Analyse: $C_{17}H_{24}O_4N$,		C	H	N
	Calc.%:	66,86	7,59	4,59
	Tr. :	66,68	7,03	4,53

Spectre infra-rouge:bande cétone-ester non dédoublée à 1.706-1.718 cm^{-1}.

Méthyl-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:

XX , R' = CH_3-6

Par la méthode habituelle,nous obtenons,à partir de 12,45g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone et de 10,7g (0,1 mole) de p-toluidine,9,77g (78%) de méthyl-6 éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 88-89° (éthanol).

Analyse, $C_{16}H_{17}O_2N$,		C	H	N
	Calc.%:	74,68	7,44	5,44
	Tr. :	74,84	7,44	5,62

Diéthoxycarbonyl-1,6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:

XX, R' = C_2H_5COO-6

Par ébullition 17h de 16,5g (0,1mole) de p-aminobenzoate d'éthyle et et de 12,45g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone dans 30 ml d'éthanol anhydre,nous obtenons après extraction habituelle 6,68g (42%) de diéthoxycarbonyl-1,6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,purifié par recristallisation dans l'éthanol. F= 113°.

Analyse: $C_{18}H_{21}O_4N$,		C	H	N
	Calc.%:	68,55	6,71	4,44
	Tr. :	68,28	6,81	4,34

Réaction entre bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone et N-méthylaniline:

1°/Condensation dans le benzène et cyclisation au chlorure de zinc:
10,7g (0,1 mole) de N-méthylaniline et 13,15g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone sont dissous dans 15 ml de benzène anhydre.Au bout de 2 mois,4g de bromhydrate de l'amine sont essorés,et selon la méthode habituelle,nous cyclisons la fraction basique par chauffage 1/2h à 140-150° avec 14g de chlorure de zinc.Le diméthyl-4,9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole est distillé, $Eb_{0,03}$ = 125-130°.Obtenu 6,64g (49%).C'est un produit cristallisé blanc,F = 90-91° (éthanol).

Analyse: $C_{17}H_{21}O_2N$, Calc.%:	C 75,24	H 7,80	N 5,16
Tr. :	75,44	7,59	5,40

Essais de saponification:
1,45g de cet ester est chauffé au reflux 6h dans 15 ml de potasse méthanolique N.On obtient 0,27g (21%) d'acide diméthyl-4,9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4,F = 203-205° (éthanol-eau).

Analyse: $C_{15}H_{17}O_2N$, Calc.%:	C 74,05	H 7,04	N 5,76
Tr. :	74,32	7,34	5,94

La fraction non saponifiée fond,après 3 recristallisations, à 117-119°, non abaissé (119-120°) par mélange avec le diméthyl-4,9 méthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 121-122°.

0,253g de diméthyl-4,9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole chauffé au reflux dans 6 ml de potasse éthanolique N donne 0,200g (89%) d'acide diméthyl-4,9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4.

0,300g de diméthyl-4,9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole donne par ébullition 5h dans 10 ml de potasse glycolique N 0,275g (98%) d'acide diméthyl-4,9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4.

Diméthyl-4,9 méthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:
0,200g d'acide diméthyl-4,9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 est estérifié par reflux 6h dans 10 ml de méthanol anhydre additionnés de 0,3 ml d'acide sulfurique concentré.Après refroidissement,on neutra-

lise par l'ammoniaque 4N,puis ajoute de l'eau pour précipiter le diméthyl-4,9 méthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole, F = 121-122° (méthanol-eau).

Analyse: $C_{17}H_{21}O_2N$, Calc.%: C 74,68 H 7,44 N 5,44
Tr. : 74,63 7,45 5,57

2°/Condensation dans la diméthylformamide et cyclisation par chauffage dans l'éthanol anhydre en présence de chlorure de zinc:

6,42g (0,06 mole) de N-méthylaniline et 7,89g (0,03 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone sont additionnés de 5 ml de diméthylformamide et le mélange est chauffé 17h à 65-70°.Ensuite,on reprend par l'eau,extrait au benzène et dose le brome minéralisé dans la couche aqueuse;on trouve que 56% du brome a été minéralisé.La solution benzénique est sèchée,le solvant est évaporé et l'huile restante est chauffée au reflux 17h dans 30 ml d'éthanol absolu contenant 8,5g de chlorure de zinc.Ensuite,on évapore le solvant sous vide,jette sur l'acide chlorhydrique 4N,extrait,sèche et distille 3,11g (38%) de diméthyl-4,9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,$Eb_{0,04}$ = 125-130°, F = 88-90° après recristallisation dans l'éthanol.(Mélange avec l'ester obtenu par condensation des réactifs dans le benzène anhydre et cyclisation au chlorure de zinc:F = 88-91°).

Réaction entre aniline et bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone:

8,37g (0,09 mole) d'aniline et 11,84g (0,045 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone sont chauffés au reflux 17h dans 20 ml d'éthanol anhydre.L'extraction est conduite de la manière habituelle,et nous distillons 5,58g (54%) d'éthoxycarbonyl-1 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,huile très visqueuse,$Eb_{0,08}$ = 130-135°.
3,5g de cet ester saponifiés par ébullition 2h avec de la potasse méthanolique donnent une fraction acide huileuse (1,6g) que nous décarboxylons très facilement par chauffage sous vide.Le produit résultant est distillé,c'est un solide blanc,F = 63-65°(éther de pétrole),qui donne un picrate brun sombre,F = 144-146° (éthanol).

Nous identifions ce produit au méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole dont nous préparons un échantillon authentique,F =62-64°,picrate F = 144-145°,en cyclisant la phénylhydrazone de la méthyl-2 cyclohexanone par l'acide sulfurique à 10% (92).

Point de fusion du mélange des deux produits: 62-64°.
Point de fusion du mélange des picrates: 144-145°.

Chloro-6 éthoxycarbonyl-1 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:
XXIV , R' = Cl-6
12,7g (0,1 mole) de p-chloroaniline et 13,15g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone sont chauffés au reflux 18h dans 35 ml d'éthanol absolu.Le chloro-6 éthoxycarbonyl-1 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazoleobtenu (10,4g , 71%) est une huile très visqueuse,$Eb_{0,05}$ = 150-155°,que nous avons caractérisée par son picrate, aiguilles rouge sombre, F = 120-122° (benzène-éther de pétrole).
Analyse: $C_{22}H_{21}O_9N_4Cl$, Calc.%: C 50,73 H 4,07 N 10,76
Tr. : 51,00 3,98 10,54

Méthoxy-6 éthoxycarbonyl-1 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole:
XXIV , R' = CH_3O-6
A partir de 12,3g (0,1 mole) de p-anisidine et de 13,15g (0,05 mole) de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 cyclohexanone,nous obtenons 3,18g (22%) de méthoxy-6 éthoxycarbonyl-1 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole, $Eb_{0,08}$ = 150-160°.C'est une huile jaune très visqueuse que nous avons caractérisée par son picrate,aiguilles rouge sombre, F = 151-152°.
Analyse: $C_{23}H_{24}O_{10}N_4$, Calc.%: C 53,49 H 4,68 N 10,85
Tr. : 53,28 4,41 10,84

3° PARTIE

Cyclisation d'α-arylaminocétones sans catalyse acide.

Nous avons vu que la préparation d'indoles substitués en 3 était impossible à partir d'une amine aromatique primaire et d'une cétone α-halogénée du type XCH_2COR_1,la cyclisation aboutissant à un indole substitué en 2.Or toutes ces cyclisations ont été effectuées en milieu acide.Nous avons pensé que si la cyclisation était faite sans catalyseur acide,elle pourrait peut-être conduire à un indole substitué en 3, et nous avons essayé de cycliser thermiquement différentes α-arylaminocétones.

Fitzpatrick et Hiser (93) ont récemment obtenu des indoles en cyclisant différentes phénylhydrazones par simple chauffage dans différents solvants,réalisant ainsi une synthèse de Fischer non catalytique.

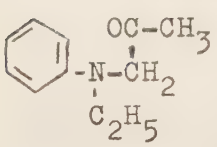
Crowther,Mann et Purdie (24) signalent,sans indication de rendement, que par chauffage de la (N-éthyl p-toluidino)-2 p-chloroacétophénone dans un excès d'une amine secondaire (N-éthylaniline,N-isobutylaniline ou N-éthyl p-toluidine),ils ont obtenu l'éthyl-1 p-chlorophényl-3 méthyl-5 indole.

Ils pensent qu'à haute température,il se produit une cyclisation simple d'une phénacylaniline secondaire,indépendamment de toute catalyse ionique.

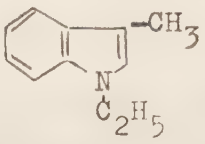
Nous avons pu constater qu'effectivement,le simple chauffage dans des solvants appropriés permettait de provoquer la cyclisation en indole.

Nous avons chauffé la N-éthylanilino-1 propanone-2 préparée selon Verkade (23g) seule ou dans différents solvants,sans catalyse acide.Tous les solvants employés ont été soigneusement distillés,sur sodium ou hydrure de lithium et aluminium lorsque cela était possible.Pendant le chauffage,le milieu réactionnel est protégé par un tube à chaux sodée.

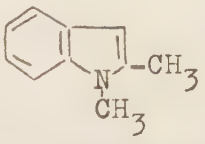
Nous résumons nos observations dans un tableau.



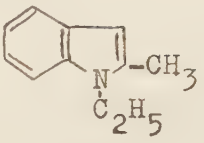
A



B



C



D

N-éthylanilino-1 propanone-2	Solvant	Ebullition	Résultat
17,7g	Nitrobenzène 40 ml	3h (160-170°)	0%.décomposition
17,7g	Décaline 30 ml	3h (190°)	0% indole
17,7g	Diglyme 20 ml	3h	3% B
17,7g	Diglyme 20 ml	18h	24% B
17,7g	DMF 30 ml	18h(153°)	15% B
17,7g	Quinoléine 30 ml	3h (185°)	28% B
8,85g	DEG 25 ml	8h (210°)	25% B
17,7g	DEG 40 ml	17h(230-190°)	38% B + 30% A
17,7g	DEG 100 ml	19h(228-205°)	61% B
17,7g	Glycol 20 ml	3h	30% B
17,7g	Glycol 30 ml	24h(190-170°)	70% B
17,7g	Glycol en présence de sodium	15h	2% B,décomposition
17,7g	Anhydride acétique 30 ml	17h(140°)	53% B
17,7g	sans solvant	3h (200-208°)	7% B + 77 % A
17,7g	Diméthylaniline 30 ml	24h	0% indole + 85% A
17,7g	N-éthylaniline 20 ml	3h	45% (B + D)
5,9g	N-méthylaniline 53 ml	24h	90% (B + C)

Diglyme:diéthylène glycol diméthyl éther

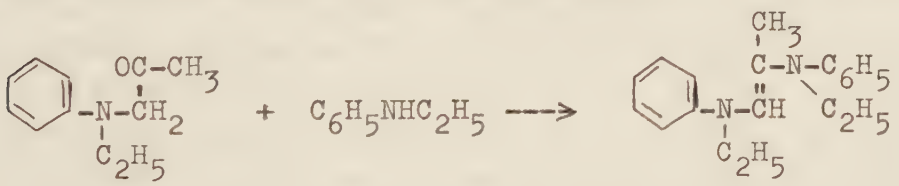
DMF: diméthylformamide DEG: diéthylène glycol

Il semble qu'il y ait une certaine relation entre l'aptitude à donner un proton et l'aptitude à cycliser,mais la température également est importante.

En effet,la N-éthylanilino-1 propanone-2,chauffée sans solvant à 200° se cyclise en éthyl-1 méthyl-3 indole,mais très lentement.La cyclisation n'a pas lieu dans la décaline,bien que la température soit de 190°;elle se fait lentement dans la diméthylformamide,solvant à constante diélectrique élevée,sans doute parce que la température est limitée à 153°.Par chauffage dans le nitrobenzène,nous n'obtenons pas d'indole,et nous constatons la décomposition du produit de départ.

Le rendement en indole est très raisonnable si l'on utilise le glycol,et c'est cette technique que nous emploierons pour cycliser quelques aminocétones.L'emploi du diéthylène glycol n'apporte pas d'amélioration;on constate un accroissement du rendement si l'on dilue.

La cyclisation se fait bien si on emploie un solvamt à caractère basique tel que la quinoléine,la N-éthylaniline ou la N-méthylaniline. Nous pensions que le chauffage dans la N-éthylaniline nous conduirait à un mélange d'éthyl-1 méthyl-3 indole et éthyl-1 méthyl-2 indole,qui sont des liquides.Nous n'avons pu soumettre la fraction cyclisée à la chromatographie en phase vapeur,car les indoles ont des points d'ébullition trop élevés;mais son spectre infra-rouge présente les bandes des deux indoles purs.Nous pouvons donc penser qu'il y a dans ce cas concurrence entre la cyclisation directe et la cyclisation avec transposition.Celle-ci se ferait avec passage par une ène-diamine intermédiaire:



Cette façon de voir est étayée par les faits suivants:

-si l'on chauffe la N-éthylanilino-1 propanone-2 dans la diméthylaniline, on constate que la cyclisation n'a pas lieu et que l'on récupère le produit de départ.

-le chauffage de cette aminopropanone dans la N-méthylaniline nous a conduits à un mélange de diméthyl-1,2 indole et éthyl-1 méthyl-3 indole, qui ont été identifiés à des échantillons authentiques (spectres infra-

rouge identiques,points de fusion mélange des produits et des picrates non abaissés);les deux produits ont pu être séparés dans ce cas par chromatographie sur alumine,le diméthyl-1,2 indole étant solide,l'éthyl-1 méthyl-3 indole liquide.Il y a donc concurrence entre la cyclisation directe et la cyclisation avec transposition.

Nous avons préparé des échantillons authentiques pour identifier nos produits de cyclisation.L'éthyl-1 méthyl-2 indole et le diméthyl-1,2 indole sont préparés par alkylation du méthyl-2 indole,respectivement par les sulfates d'éthyle et de méthyle,dans l'acétone anhydre en présence de potasse en poudre,selon une technique (78) que nous avons déjà employée au chapître II.L'éthyl-1 méthyl-2 indole obtenu nous a donné un picrate,F = 96-97°;Verkade et al.(23g) indiquent 84-85° pour ce composé,mais ils ne sont pas sûrs de la pureté de leur produit . D'après ce que nous savons de la chimie des indoles,il nous a paru raisonnable de préparer l'éthyl-1 méthyl-3 indole et le diméthyl-1,3 indole (qui nous sera nécessaire plus loin) par ébullition dans l'éthanol de N-éthylaniline ou N-méthylaniline et de chloracétone (proportions deux moles pour une mole);cette technique très simple nous a donné les produits attendus avec des rendements de l'ordre de 80%.Nous avons d'ailleurs justifié cette façon d'opérer en préparant l'éthyl-1 méthyl-3 indole selon Verkade (23e) par cyclisation de la N-éthylanilino-1 propanone-2 par le chlorure de zinc,et en identifiant les produits préparés par les deux méthodes (spectres infra-rouge et point de fusion mélange des picrates).

Les spectres infra-rouge des indoles que nous avons étudiés présentent de très nombreuses bandes.Brown,Henbest et Jones (94) pensent que des bandes à 1.550 et 1.410 cm^{-1} sont caractéristiques d'indoles ayant un substituant alkyl en 2,alors qu'une bande à 1.090 serait propre aux indoles ayant un substituant en 3.Nous constatons que les spectres du diméthyl-1,2 indole et de l'éthyl-1 méthyl-2 indole ne possèdent pas de bande fine à 1.410 cm^{-1} (les bandes les plus voisines étant à 1.390 et 1.400);ils présentent une bande fine à 1.550 cm^{-1},mais pour les dérivés disubstitués 1,3 correspondants,cette région est couverte par une large bande présentant une pointe respectivement à 1.585 et 1.560 cm^{-1}. Le diméthyl-1,3 indole et l'éthyl-1 méthyl-3 indole n'ont pas de bande à 1.090 cm^{-1};par contre,une bande fine et forte à 1.200 cm^{-1} figure dans leurs deux spectres,et est absente des spectres des composés disub-

stitués 1,2 correspondants.

Nous avons vérifié que la cyclisation d'une α-arylaminocétone pouvait se faire en milieu alcalin,en chauffant la N-éthylanilino-1 propanone -2 dans du glycol où l'on a préalablement dissous un peu de sodium; le rendement en éthyl-1 méthyl-3 indole est très mauvais,à cause de la décomposition du produit de départ.Par chauffage dans l'anhydride acétique,nous avons obtenu l'éthyl-1 méthyl-3 indole (53%) accompagné d'un produit dont l'analyse correspond à celle d'un indole portant trois substituants:éthyl,méthyl,et acétyl.Traité par l'hypoiodite de sodium, ce produit donne un précipité d'iodoforme,et est oxydé en un acide qui peut être décarboxylé par simple chauffage à 170-180° en éthyl-1 méthyl-3 indole.Il s'agit donc d'éthyl-1 acétyl-2 méthyl-3 indole.

Cyclisation de diverses arylaminocétones:

Ces cyclisations ont été réalisées par chauffage des produits au reflux du glycol,l'étude de la réaction sur la N-éthylanilino-1 propanone-2 ayant montré que c'étaient-là les meilleures conditions.Nous résumons nos expériences dans un tableau.

Produit de départ	Glycol	Chauffage	Produit obtenu
N-méthylanilino-1 propanone-2 16,3g (0,1 mole)	50ml	23h	Diméthyl-1,3 indole 63%
N-méthylanilino-3 pentanone-2 12,17g (0,06 mole)	40ml	24h	Diméthyl-1,3 éthyl-2 indole,69%
N-méthylanilino-3 butanone-2 17,7g (0;1 mole)	50ml	24h	Triméthyl-1,2,3 indole,77%
N-méthylanilino-2 acétophénone 5,84g (0,025 mole)	50ml	46h	Méthyl-1 phényl-3 indole,55%,+38% de produit de départ récupéré
N-méthylanilino-1 phényl-1 propanone-2,16,4g (0,07 mole)	40ml	24h	Diméthyl-1,3 phényl-2 indole,92%
N-méthylanilino-4 acétylacétate d'éthyle,non isolé,28g (0,12mole	70ml	19h	Acide (méthyl-1 indolyl-3) acétique,2% + Diméthyl-1,3 indole,30%

N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone 13,5g (0,05 mole)	25ml	22h	Acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4,22% + Méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,20%.
Anilino-6 éthoxycarbonyl-2 (ou5) cyclohexanone XIX ou XXII,R' = H 7,3g (0,028mole)	80ml	24h	Acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1.
Anilino-1 méthyl-1 propanone-2,13,6g (0,1mole)	50ml	24h	Diméthyl-2,3 indole,8%.

A partir de cinq α-arylaminocétones tertiaires décrites dans la littérature (23),nous avons obtenu avec des rendements variant de 55 à 92% les indoles attendus.La réaction est particulièrement aisée dans le cas de la N-méthylanilino-1 phényl-1 propanone-2;la présence d'un noyau phényle sur le carbone 1 accroît la mobilité de l'hydrogène.Par contre,elle a lieu lentement avec la N-méthylanilino-2 acétophénone.

Si nous essayons d'étendre cette technique au N-méthylanilino-4 acétylacétate d'éthyle (non isolé à l'état pur)et à la N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone,nous constatons que la cyclisation a lieu,mais est accompagnée d'une importante dééthoxycarbonylation.A côté du (méthyl-1 indolyl-3)acétate d'éthyle,nous obtenons du diméthyl-1,3 indole,et le méthyl-9 éthoxycarbonyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole est accompagnée de méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole.

Enfin,lorsque nous employons une α-arylaminocétone secondaire,les résultats sont mauvais.L'anilino-2 butanone-3 s'est cyclisée en diméthyl-2,3 indole avec un rendement de 8% seulement.Le produit de condensation de l'aniline et de la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone nous a conduits,toujours avec un mauvais rendement,à l'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1;nous n'avons donc pas évité le réarrangement.

La cyclisation de la N-méthylanilino-1 propanone-2 se fait mal (26%) par chauffage dans l'anhydride acétique;nous récupérons 50% du produit de départ après un chauffage de 17h.

Nous avons cyclisé également cette α-arylaminocétone par chauffage dans la N-méthylaniline.Nous avons obtenu un mélange de diméthyl-1,2 indole et de diméthyl-1,3 indole,que nous avons pu séparer par chromatographie sur alumine.Ces produits ont été identifiés à des échantillons authenti-

ques (spectres infra-rouge identiques,point de fusion mélange des produits et des picrates non abaissés).Donc dans ce cas également,il semble qu'il y ait concurrence entre la cyclisation directe et la cyclisation avec transposition.

Partie expérimentale.

Etude de la cyclisation de la N-éthylanilino-1 propanone-2:

Ce produit a été préparé selon la méthode de Janetsky,Verkade et Lieste(23e),sauf que nous avons employé à la place de bromacétone,la chloracétone accessible commercialement.Nous avons observé $Eb_{0,6}$= 123-124° (littérature(23e) Eb_{22} = 158-159°).

I-Chauffage dans le glycol:

1°/Chauffage 3h:

On chauffe au reflux pendant 3h 17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 (0,1 mole) dans 30 ml de glycol préalablement distillé sur sodium.Le mélange homogène à chaud se sépare au refroidissement en deux couches. On le jette sur 200 ml d'acide chlorhydrique 4N et extrait à l'éther.La solution éthérée est lavée à l'acide chlorhydrique 4N,puis à l'eau,et sèchée sur sulfate de sodium.L'éther est ensuite évaporé et le résidu est distillé.Nous obtenons ainsi 4,76g (30%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole, $E_{0,5}$ = 84-86°,qui donne un picrate rouge foncé,F brut = 106-108°, F = 107-108° après une recristallisation dans l'éthanol.

Picrate de l'éthyl-1 méthyl-3 indole authentique, F = 107-108° (littérature (23e) 108°5-109°5).

Mélange:107-108°.

2°/Chauffage 24h:

Le mode opératoire suivi est le même que dans l'expérience précédente, sauf que le chauffage est porté à 24h.La température du mélange est de 190° au début de l'expérience et tombe à 167° à la fin.Nous obtenons 11,25g (70%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole.

II-Chauffage dans le diglyme:

1°/Chauffage 3h:

17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont dissous dans 20ml de diglyme, préalablement distillé sur hydrure de lithium et aluminium,et le mélange est chauffé au reflux pendant 3h.Après extraction habituelle,on obtient 0,56g (3%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole.

2°/Chauffage 18h:

En opérant sur les mêmes quantités,on obtient après 18h de chauffage,

3,84g (24%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole distillé,dont 1,02g donne 2,17g (87%) de picrate,F = 106°5-108°5.

III-Chauffage dans la quinoléïne:
17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés à 185° pendant 3h dans 30 ml de quinoléine.Après extraction habituelle,on distille 4,62g d'éthyl-1 méthyl-3 indole,dont 1,01g donne 2,30g (93%) de picrate, F = 106°5-108°.

IV-Chauffage dans la décaline:
17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés 3h au reflux dans 30 ml de décaline.On évapore ensuite le plus possible de décaline sous vide,puis extrait à la manière habituelle.La fraction insoluble dans l'acide chlorhydrique 4N ne contient que de la décaline,il n'y a aucune fraction indolique.

V-Chauffage dans le nitrobenzène:
17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés à 160-170° pendant 3h dans 30 ml de nitrobenzène.Le mélange devient très noir.L'extraction est conduite à la manière habituelle,mais aucune fraction indolique n'a pu être caractérisée.

VI-Chauffage dans la diméthylformamide:
17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux 18h dans 30 ml de diméthylformamide.Le reflux s'établit à 153°.Après l'extraction habituelle,on obtient 2,35g (15%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole.0,79g de cet indole donne 1,61g de picrate,F brut 103-105°,et après une recristallisation,F = 104-106°,ce qui indique que l'indole obtenu dans ce cas est moins pur que dans les autres expériences.

VII-Chauffage dans le diéthylène glycol:
1°/Chauffage 8h:
8,85g (0,05 mole) de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux 8h dans 25 ml de diéthylène glycol.La température,de 230° au début, baisse et se stabilise à 210°.On obtient 2,04g d'éthyl-1 méthyl-3 indole distillé,picrate F = 107-108°.
2°/Chauffage 17h:
17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux 17h dans 40 ml de diéthylène glycol.La température qui est 230° au début du chauf.

fage,tombe à 188° à la fin.Après extraction habituelle,on distille 6,13g (38%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole.Par alcalinification de la couche acide,nous précipitons une huile qui est extraite à l'éther.Après séchage nous distillons 5,35g (30%) de la N-éthylanilino-1 propanone-2 de départ,$E_{0,8}$ = 103-105°,semicarbazone,F = 136-137°5 (littérature (95) F = 140°).

3°/Chauffage 18h,en diluant pour augmenter la température de chauffage: 17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux dans 100ml de diéthylène glycol.La température est de 230° au début du chauffage, et de 205° à la fin.Après avoir extrait,on distille 9,73g (61%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole.

VIII-Chauffage sans solvant:

17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés à 200-205° pendant 3h.On constate la formation d'eau.Après refroidissement,on extrait à la manière habituelle.On obtient 1,15g (7%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole. Traité par une solution chaude de 1,8g d'acide picrique dans 8 ml d'éthanol,cet indole donne 2,33g (83%) de picrate,F brut = 106-108°, et après une recristallisation,F = 107-108°5.

Par alcalinification de la solution chlorhydrique,on précipite une huile qui est extraite,séchée et distillée.On récupère ainsi 13,64g (77%) de N-éthylanilino-1 propanone-2,qui donne une semicarbazone,F = 134-136°.

Semicarbazone de la N-éthylanilino-1 propanone-2 de départ,F = 134-136°.

Mélange,F = 134-136°.

IX-Chauffage dans le glycol en présence de sodium:

17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux pendant 18h dans 30 ml de glycol dans lesquels on a dissous au préalable 0,5g de sodium.Le mélange devient rapidement très foncé.On extrait à la manière habituelle et obtient après distillation 0,3g (2%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole,qui donne un picrate F brut = 105-107°,et après une recristallisation,F = 106°5-107°5

X-Chauffage dans l'anhydride acétique:

17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux pendant 17h dans 30 ml d'anhydride acétique.La température du mélange se stabilise à 140°.On extrait à la manière habituelle,puis distille.On recueille 8,46g (53%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole,$E_{1,2}$ = 93-96°;1,01g de cet indole donne 2,03g (82%) de picrate,F brut = 104-106°.

En queue de distillation,il vient 0,35g d'un produit cristallisé, $E_{0,6}$ = 125-130°,qui recristallise de l'éthanol en aiguilles blanches, F = 86-88°,et pour lequel l'analyse permet de calculer la formule $C_{13}H_{15}O\ N$.

Analyse: $C_{13}H_{15}O\ N$, Calc.%: C 77,58 H 7,51 N 6,96
Tr. : 77,60 7,49 6,97

Cette formule correspond à un indole ayant 3 substituants:éthyl,méthyl et acétyl.Le spectre infra-rouge du produit pris en solution à 10% dans le tétrachlorure de carbone porte une bande cétone forte à 1.656 cm^{-1}.80mg de ce produit sont dissous dans 1,6 ml d'eau et quelques gouttes de dioxanne.On ajoute 1,6 ml de soude à 5%,puis goutte à goutte une solution aqueuse d'iode (test à l'iodoforme selon Vogel,96) jusqu'à avoir une coloration persistante.Il se forme un précipité d'iodoforme. On chauffe pour complèter la réaction et essore l'iodoforme,F = 113-115° Par acidification,on précipite 20 mg d'un acide qui est décarboxylé par chauffage à 170-180° en une huile qui est reprise par l'éther.L'éther évaporé,on traite le résidu par une solution saturée d'acide picrique dans l'éthanol.On obtient un picrate rouge sombre,F = 107-108°.
Picrate d'éthyl-1 méthyl-3 indole,F = 107-108°.
Mélange,F = 107-108°.

XI-Chauffage dans la N-éthylaniline:
17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux 3h dans 20 ml de N-éthylaniline.Il se forme de l'eau.On extrait de la manière habituelle et distille la fraction indolique.On obtient 7,2g (45%) d'un mélange d'indoles,$Eb_{1,2}$ = 94-96°.L'examen des spectres infra-rouge de cette fraction indolique et d'échantillons authentiques d'éthyl-1 méthyl-3 et éthyl-1 méthyl-2 indole montre que nous avons obtenu un mélange de ces deux indoles.

XII-Chauffage dans la N-méthylaniline:
5,9g (1/30 mole) de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux dans 53,5g (0,5 mole) de N-méthylaniline pendant 24h.On obtient une fraction indolique de 4,6g.
Par cristallisation dans l'éther de pétrole,on isole 1,41g d'un indole,F = 53-55°,haussé à 54-55° après 3 recristallisations.
Diméthyl-1,2 indole authentique,F = 54-55°.
Mélange,F = 54-55°.

Les spectres infra-rouge du produit obtenu dans notre cyclisation et du diméthyl-1,2 indole sont identiques (pris sur les produits fondus).
L'huile restante est chromatographiée.On élue à l'éther de pétrole (Eb = 35-50°).Nous recueillons en tête une huile incolore qui donne un picrate rouge sombre,F = 107°5-108° après une recristallisation dans l'éthanol.
Picrate de l'éthyl-1 méthyl-3 indole,F = 107-108°.
Mélange,F = 107-108°.
Les spectres infra-rouge de la tête de chromatographie et de l'éthyl-1 méthyl-3 indole sont identiques (excepté deux petites bandes à 1.250 etl.428 cm^{-1},que le spectre du produit venant de la cyclisation thermique présente en plus.)

En queue de chromatographie,nous recueillons du diméthyl-1,2 indole cristallisé,F = 54-55°,mélange avec l'authentique,F = 54-55°.
Donc notre fraction indolique était un mélange de diméthyl-1,2 indole et d'éthyl-1 méthyl-3 indole.

XIII-Chauffage dans la diméthylaniline:

17,7g de N-éthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux 3h dans 30 ml de diméthylaniline.La température du mélange est 205°.On traite ensuite de la manière habituelle.On constate que la fraction indolique insoluble dans l'acide chlorhydrique 4N est nulle.
La couche acide est alcalinifiée.On extrait à l'éther,sèche et distille. On récupère 15g (85%) du produit de départ,caractérisé par sa semicarbazone,F = 133-135°,mélange avec la semicarbazone de la N-éthylanilino-1 propanone-2,F = 133°5-135°.

Essais de cyclisation de la N-méthylanilino-1 propanone-2:

I-Chauffage dans le glycol:

16,3g (0,1 mole) de N-méthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux pendant 24h dans 50 ml de glycol.La température du mélange est de 185° au début du reflux et tombe à 175° à la fin.On extrait de la manière habituelle.Après distillation,on obtient 9,09g (63%) de diméthyl-1,3 indole,$Eb_{0,6-0,8}$ = 80-85°.1g de cet indole donne 2,36g (91%) d'un picrate rouge foncé,F brut = 140-141°,après une recristallisation dans l'éthanol,F = 141-142°.
Picrate de diméthyl-1,3 indole authentique,F = 141-142°5 (littérature

(23e) 142°5-143°5).
Mélange,F = 141-142°.

II-Chauffage dans l'anhydride acétique:
16,3g de N-méthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés au reflux 17h dans 30 ml d'anhydride acétique.On extrait de la manière habituelle.Par distillation,on purifie 3,76g (26%) de diméthyl-1,3 indole ;0,98g de cet indole donne seulement 1,15g (45%) de picrate,F = 138-141°,donc il n'est pas très pur.
Si l'on alcalinifie la solution chlorhydrique,une huile précipite qui est extraite et distillée.On récupère ainsi 8,15g (50%) de N-méthylanilino-1 propanone-2,caractérisée par sa semicarbazone,F = 156-158°.
Semicarbazone de la N-méthylanilino-1 propanone-2 de départ:F = 155-157° (littérature,(95) F = 158°).
Mélange,F = 156-158°.

III-Chauffage dans la N-méthylaniline:
16,3g de N-méthylanilino-1 propanone-2 sont chauffés 3h au reflux (170°) dans 30 ml de N-méthylaniline.On traite à la manière habituelle et distille 8,82g (60%) d'un mélange d'indoles qui cristallise en partie.
Par essorage,on sépare 3,40g de cristaux,F = 54-55° après recristallisation dans l'éther de pétrole.
Diméthyl-1,2 indole authentique,F =54-55°.
Mélange,F = 54-55°.
Les spectres infra-rouge de ces deux échantillons sont identiques (pris sur les solides fondus).

Le liquide restant (5,40g) doit être un mélange.1,83g de ce liquide est chromatographié sur 80g d'alumine.En éluant à l'éther de pétrole (Eb = 35-50°),on recueille en tête 0,49g d'une huile incolore,qui donne un picrate rouge sombre,F = 141-142°5.
Picrate de diméthyl-1,3 indole authentique,F = 141-142°5.
Mélange,F = 141-142°5.
Les spectres infra-rouge d'un échantillon de diméthyl-1,3 indole authentique et de l'huile que nous obtenons en tête de chromatographie sont identiques.
En queue de chromatographie,nous obtenons 0,26g de diméthyl-1,2 indole

cristallisé,F = 54-55°,mélange avec un échantillon authentique,F= 54-55°.

Donc la fraction indolique obtenue est un mélange de diméthyl-1,3 indole (10%) et de diméthyl-1,2 indole (29%).Le bilan est approximatif car les fractions médianes de chromatographie sont des mélanges.

Cyclisation de quelques α-arylaminocétones par chauffage dans le glycol.

XXV XXVI

Cyclisation de la N-méthylanilino-3 butanone-2:

17,7g (0,1 mole) de N-méthylanilino-3 butanone-2 (XXV,R = R_1 =R_2 = CH_3) préparée selon la méthode de Janetsky et Verkade (23f) sont chauffés au reflux pendant 24h dans 50 ml de glycol.Après refroidissement,on traite à la manière habituelle.On distille 12,3g (77%) de triméthyl-1,2,3 indole,Eb $_{0,3-0,4}$ = 87-89°.

Cet indole donne un picrate,F = 146°5-148°,après une recristallisation dans l'éthanol.

Littérature (23f):picrate du triméthyl-1,2,3 indole,F = 148-149°.

Cyclisation de la N-méthylanilino-3 pentanone-2:

12,2g de N-méthylanilino-3 pentanone-2 (XXV,R = R_2 = CH_3 , R_1 = C_2H_5) préparée selon Janetsky et Verkade (23h) sont chauffés au reflux 24h dans 40 ml de glycol.Après le traitement habituel,on distille 7,62g(69%) de diméthyl-1,3 éthyl-2 indole,Eb $_{0,5}$ = 93-95°.

1,05g de cet indole donne 2,09g (82%) d'un picrate rouge sombre,F brut= 87-89°,et après une recristallisation dans l'éthanol,F = 90-91°.

Littérature:(23h) picrate du diméthyl-1,3 éthyl-2 indole,F = 91-92°

Cyclisation de la N-méthylanilino-1 phényl-1 propanone-2:

16,4g (0,069 mole) de N-méthylanilino-1 phényl-1 propanone-2 (XXV, R = R_2 = CH_3 , R_1 = C_6H_5) préparée selon Verkade et Janetsky (23 b) sont chauffés au reflux dans 40 ml de glycol pendant 24h.On traite à la manière habituelle.On obtient 14,04g (92%) de diméthyl-1,3 phényl-2 indole,F brut = 60-63°,et après une recristallisation dans l'éther de pétrole,F = 65°5-66°5.Ce produit donne un picrate brun foncé,F = 117°5-118° après une recristallisation dans l'éthanol.

La littérature indique (23b) que le diméthyl-1,3 phényl-2 indole fond à 65-66°,et donne un picráte,F = 119°5-120°5.

Cyclisation de la N-méthylphénacylaniline:
5,82g (0,025 mole) de N-méthylphénacylaniline,F = 118-120° ($R = CH_3$, $R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5$) préparée selon Verkade et Janetsky (23a) sont chauffés au reflux pendant 48h dans 50 ml de glycol.On jette ensuite sur de l'acide chlorhydrique 4N et extrait à l'éther.Après évaporation du solvant,il reste 2,98g de méthyl-1 phényl-3 indole, F brut = 58-62°, et après une recristallisation dans l'éther de pétrole,F = 62-63°.
La littérature (97) indique que le méthyl-1 phényl-3 indole fond à 64-65° (alors que le méthyl-1 phényl-2 indole (23a) fond à 100-101°).
Si l'on alcalinifie la solution chlorhydrique,on récupère 2,19g (38%) de produit de départ.La cyclisation semble très lente dans ce cas.
Spectre UV du méthyl-1 phényl-3 indole (éthanol):
$\lambda_{max.}$ =226 mμ ε= 46.000
$\lambda_{max.}$ =269 mμ ε = 21.000
épaulement à 284 mμ.

Cyclisation du N-méthylanilino-4 acétylacétate d'éthyle:(XXV, $R = CH_3$, $R_1 = H$, $R_2 = CH_2COOC_2H_5$)
Un mélange de 32,1g (0,3 mole) de N-méthylaniline et de 31,3g (0,15 mole) de bromo-4 acétylacétate d'éthyle est abandonné une nuit à température ordinaire.On reprend ensuite par le benzène anhydre et essore 23g (80%) de bromhydrate de N-méthylaniline.La solution benzénique est extraite à l'acide chlorhydrique 4N.La solution chlorhydrique est alcalinifiée et l'huile précipitée est extraite à nouveau au benzène. La solution benzénique est sèchée,le solvant est évaporé sous vide,et le résidu est chauffé au reflux pendant 20h dans 70 ml de glycol.Après refroidissement,on extrait à la manière habituelle,et on sépare par distillation 2 fractions:
1°/A 67° sous 0,01 mm passent 5,51g (30%) de diméthyl-1,3 indole,qui donne un picrate rouge sombre,F = 140-142°.(littérature (23e) F=142°5-143°5).
2°/A 135-145° sous 0,15mm passe 1,1g d'un liquide visqueux qui nous a donné par saponification 0,6g (2%) d'acide (méthyl-1 indolyl-3) acétique, F = 121-123°.(Mélange avec l'acide obtenu par cyclisation au chlorure de zinc du produit de condensation de la N-méthylaniline et du bromo-4

acétylacétate d'éthyle (cf.p 34) F = 121-124°).

Cyclisation de la N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone:
13,6g de N-méthylanilino-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone (préparation p49) sont chauffés au reflux pendant 24h dans 25 ml de glycol.On extrait à la manière habituelle.Par distillation,on sépare 2 fractions:
1°/A 120° sous 0,06mm passe 1,86g (20%) de méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,F = 47-49°,qui donne un picrate rouge sombre,F = 111-112°. La littérature (78) indique que le méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole fond à 48°,et son picrate à 114°.
2°/A 175-180° sous 0,5mm passent 3,63g d'un liquide très visqueux.2,11g de ce distillat donnent par saponification 1,47g d'acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4,F = 172-174°.(Mélange avec un échantillon d'acide méthyl-9 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-4 obtenu par cyclisation au chlorure de zinc (p 49) F = 173-176°).

Cyclisation de l'anilino-3 butanone-2:
16,3g (0,1 mole) d'anilino-3 butanone-2 (XXV , R = H, $R_1 = R_2 = CH_3$) préparée selon Verkade et Janetsky (23f) sont chauffés au reflux 24h dans 50 ml de glycol.Le mélange devient très noir.On traite ensuite à la manière habituelle.La fraction indolique est distillée et pèse seulement 1,36g (8%).Elle donne un picrate rouge sombre,qui est recristallisé,puis décomposé par filtration sur alumine.On recueille du diméthyl-2,3 indole,F = 98-100° après recristallisation dans l'éther de pétrole. Littérature:F = 108-108°5 (23f).

Cyclisation de l'anilino-6 éthoxycarbonyl-2 (ou 5) cyclohexanone:
7,32g d'anilino-6 éthoxycarbonyl-2 (ou 5) cyclohexanone (préparation p 54) sont chauffés au reflux 24h dans 80 ml de glycol.On traite ensuite à la manière habituelle,et nous distillons 1,93g d'une huile très visqueuse,$Eb_{0,05}$ = 120-130°,au sein de laquelle se forment quelques cristaux que l'on peut purifier par cristallisation dans l'éthanol,et auxquels l'analyse permet d'attribuer la formule $C_{17}H_{23}O_4N$,mais dont nous n'avons pas élucidé la structure.Ils fondent à 95-97°.

Analyse: $C_{17}H_{23}O_4N$,	Calc.%:	C 66,86	H 7,59	N 4,59
	Tr. :	67,04	7,71	4,82

On aromatise 1g de l'huile récupérée dans les eaux-mères de cristallisation par chauffage avec 0,264g de palladium sur charbon à 5%,pendant 1/4h à 250-270°.Le produit aromatisé est une huile (0,80g) dont on saponifie 0,26g.On obtient de l'acide carbazole carboxylique-1, F = 260-263°.(mélange avec un échantillon authentique (préparation p 57) F = 261-263°).
Donc nous avons obtenu dans notre cyclisation de l'éthoxycarbonyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole.

Préparation d'échantillons authentiques:

Ethyl-1 méthyl-3 indole:
36g (0,3 mole) de N-éthylaniline et 14g (0,15 mole) de chloracétone sont dissous dans 35 ml d'éthanol absolu,et le mélange est chauffé au reflux pendant 24h.On jette ensuite sur 150 ml d'acide chlorhydrique 4N et extrait à l'éther.Par distillation,on isole 19,3g (81%) d'éthyl-1 méthyl-3 indole, $Eb_{1,2}$ = 95-97°, n_D^{18} = 1,5817,picrate F = 107-108° après une recristallisation.
Picrate d'éthyl-1 méthyl-3 indole préparé d'après Janetsky,Verkade et Lieste (23e) en cyclisant la N-éthylanilino-1 propanone-2 par chauffage avec du chlorure de zinc, F = 107-108° (littérature (23e) F = 108°5-109°5 Mélange,F = 107-108°.

Diméthyl-1,3 indole:
De manière identique,à partir de 32,1g (0,3 mole) de N-méthylaniline et 14g (0,15 mole) de chloracétone,on obtient 19g (87%) de diméthyl-1,3 indole,$Eb_{0,5}$ = 83-85°, n_D^{18} = 1,5945,picrate,F = 141-142°5 après une recristallisation dans l'éthanol.(littérature,(23e) F = 142°5-143°5).

Diméthyl-1,2 indole:
A 1,96g (0,015 mole) de méthyl-2 indole dissous dans 70 ml d'acétone anhydre,on ajoute 4,65g de potasse en poudre,ce qui provoque une réaction vive.Puis on porte au reflux et ajoute une solution de 4,6 ml de sulfate de méthyle dans 4,6 ml d'acétone.L'addition terminée,on chauffe encore au reflux pendant 1/2h ,puis précipite par l'eau et extrait à l'éther.Après distillation,$Eb_{0,7}$ = 85-90°,puis recristallisation dans l'éther de pétrole,il reste 0,48g (22%) de diméthyl-1,2 indole,F = 53-54°,

haussé à 54-55° après 3 recristallisations.
Picrate,F = 121-122°.
Littérature: F = 55-56°,picrate,F = 124-125° (23g).

Ethyl-1 méthyl-2 indole:

A 1,96g (0,010 mole) de méthyl-2 indole dissous dans 70 ml d'acétone anhydre,on ajoute 4,65g de potasse en poudre,puis,après avoir porté le mélange au reflux,une solution de 7,7g de sulfate d'éthyle dans 6,5 ml d'acétone.On maintient le reflux pendant 2h,puis extrait comme dans l'expérience précédente.On distille et conserve la fraction (1,54g) $Eb_{0,8}$ = 80-90°,que l'on traite par une solution chaude de 2,6g d'acide picrique dans 8 ml d'éthanol.Au refroidissement,il précipite 2,8g (0,0072 mole) de picrate d'éthyl-1 méthyl-2 indole,rouge,qui recristallise de l'éthanol en fines aiguilles,F = 96-97°.

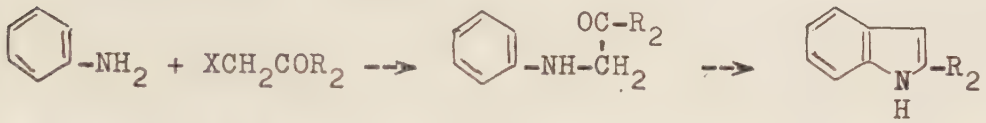
Analyse: $C_{17}H_{16}O_7N_4$, Calc.%: C 52,58 H 4,15 N 14;43
Tr. : 52,67 4,31 14,33

L'éthyl-1 méthyl-2 indole est régénéré de son picrate par filtration sur alumine suivie de distillation;indice:n_D^{18} = 1,5873.

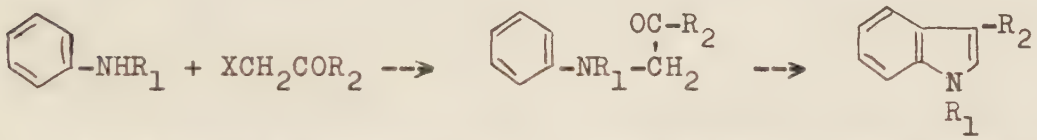
4° PARTIE.

Préparation d'indoles N-cyanoéthylés et essais de décyanoéthylation.

Nous avons vu qu'à partir d'une amine primaire et d'une cétone α-halogénée du type XCH_2COR_2, la réaction de Bischler conduit à des indoles portant le substituant R_2 en 2.



Au contraire, à partir d'une amine secondaire, l'indole final porte le substituant R_2 en 3.



Nous avons voulu essayer d'atteindre les indoles non substitués sur l'azote et portant le groupe R_2 en 3, en partant d'amines portant un groupe R_1 que nous pourrions enlever après la cyclisation.
On pense immédiatement au groupe acétyle, ($R_1 = COCH_3$), mais la littérature signale qu'avec de tels composés, la cyclisation n'a pas lieu (24). Nous mêmes avons observé que la N-acétylphénacylaniline (qui reste inchangée (24) après chauffage à 180° avec du chlorure de zinc), chauffée à 170-180° avec du chlorhydrate d'aniline, se cyclisait en phényl-2 indole, par suite vraisemblablement d'une désacétylation précédant la cyclisation.

Julia, Manoury et Igolen (61) ont préparé des indoles N-benzylés, qu'ils ont débenzylés par action du sodium dans l'ammoniac liquide; cette méthode s'applique à des indoles portant en 3 une fonction.

Il nous a paru raisonnable de préparer des indoles N-cyanoéthylés ($R_1 = CH_2CH_2CN$) et de tenter leur décyanoéthylation par une réaction de Michaël inverse.

L'indole,avec ses hydrogènes mobiles en 1 et en 3 peut donner lieu à des réactions de Michaël.Le produit obtenu dépend des conditions opératoires.Il semble qu'en milieu acide,le réactif antagoniste se fixe en 3,et en milieu basique,en 1.Nous donnons quelques exemples de ces réactions.

Reppe (98) a obtenu le (cyano-2'éthyl)-3 indole à partir d'indole et d'acrylonitrile,en opérant en solution dans l'acide acétique en présence de borate de cuivre.Blume et Lindwall (99),opérant en milieu basique,ont préparé des indoles N-cyanoéthylés à partir d'indoles substitués en 2 ou en 2 et 3;Noland et al.(100,101,102,103) ont fait réagir des nitrooléfines sur différents indoles;ils obtiennent les produits résultant de la fixation de l'oléfine en 3 par simple mélange des réactifs (ou quelquefois dilution dans le benzène pour modérer la réaction) ou par action de l'oléfine sur le magnésien de l'indole.

Erdtmann et Jönsson (67) ont fixé le nitrile méthylacrylique sur l'indole et l'(indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle,en opérant dans l'éthanol en présence d'éthylate de sodium;les produits obtenus furent respectivement le (cyano-2'propyl)-1 indole et le ((cyano-2 propyl)-1' indolyl-3')-2 isobutyrate d'éthyle.

En présence d'acide acétique et d'anhydride acétique,Snyder et Mc Donald(104) fixent l'acide acétamidoacrylique sur l'indole en 3, de même que Johnson et Crosby (105) fixent l'acide acrylique en 3.

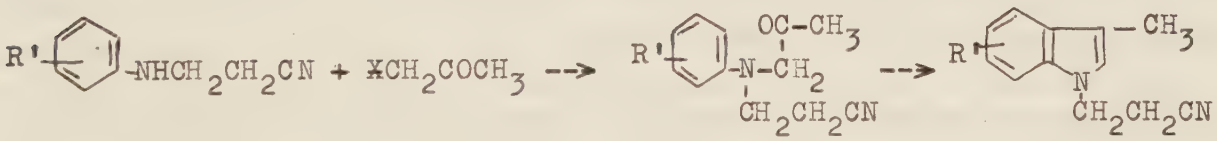
Terentieff,Kost et Smit obtiennent le (cyano-2'éthyl)-1 indole avec un rendement de 95% en faisant réagir l'indole sur le nitrile acrylique dans le benzène en présence de potasse (106);mais si la réaction a lieu à l'autoclave à 180° dans le benzène en présence d'acide acétique,d'acide borique et d'acétate de cuivre,(107),elle conduit au(cyano-2'éthyl)-3 indole.

Szmuszkovicz (108) a employé la méthylvinylcétone et par simple mélange des réactifs ou en présence d'acide,a obtenu les produits provenant de son addition en 3 sur l'indole ou le méthyl-2 indole. Enfin,Gray et Archer (109) ont fait réagir sur différents indoles la vinyl-4 pyridine;en présence d'acide acétique,ils obtiennent des (indolyl-3' éthyl)-4 pyridines;dans l'éthanol en présence d'éthylate de sodium,ils obtiennent l'(indolyl-1' éthyl)-4 pyridine.

Par contre,les réactions de Michaël inverse sur des composés indoliques sont rares.Terentieff a réussi des décyanoéthylations et des décarboxyéthylations.En traitant par la vapeur d'eau à 280° (106) des solutions d'acide (indolyl-1')-2 propionique ou (indolyl-1',3')-di-2 propionique dans la potasse,il obtient respectivement l'indole et l'acide (indolyl-3')-2 propionique.

Le di-(cyano-2'éthyl)-1,3 indole (106) ,chauffé sous vide avec un peu d'hydroquinone,conduit avec un excellent rendement au (cyano-2' éthyl)-3 indole;la décyanoéthylation semble facilitée par la présence en 3 d'un autre groupe cyanoéthyle.Le (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-2 éthoxycarbonyl-3 méthoxy-5 indole est décyanoéthylé en méthyl-2 carboxy-3 méthoxy-5 indole par traitement par la soude concentrée, puis la vapeur d'eau surchauffée (110);le rendement est de 34%.

Pour préparer nos indoles N-cyanoéthylés,nos produits de départ sont des amines N-cyanoéthylées et une halogénocétone ou le bromo-4 acétylacétate d'éthyle.



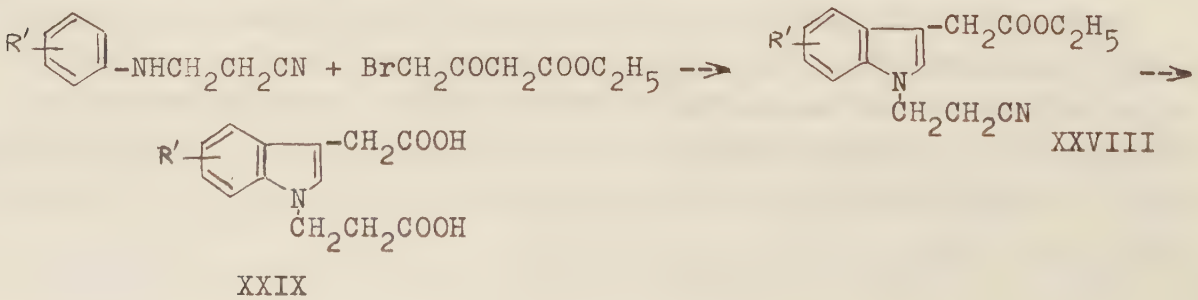
XXVII

Nous avons préparé la N-(cyano-2 éthyl) aniline et la N-(cyano-2 éthyl) p-anisidine qui nous ont été nécessaires par addition du nitrile acrylique sur les amines correspondantes en présence d'acide acétique,comme le décrivent Elderfield et al. (111) pour la N-(cyano-2 éthyl) p-anisidine.Nous avons pu cependant constater que les produits obtenus par cette méthode sont souillés d'un peu du dérivé acétylé de l'amine de départ.Une extraction par une solution acide permet de

s'en débarrasser.

En chauffant au reflux de l'éthanol anhydre la N-(cyano-2 éthyl) aniline (2 moles) et la chloracétone (1 mole),nous avons obtenu le (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole (23%);le rendement de la réaction est meilleur (55%) si l'on emploie la bromacétone.Ce nitrile est très facilement hydrolysé en acide (méthyl-3' indolyl-1')-2 propionique.
Nous avons essayé de décyanoéthyler le (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole de plusieurs façons:
-chauffage sous vide en présence d'un peu d'hydroquinone comme l'a fait Terentieff pour le di-(cyano-2'éthyl)-1,3 indole;nous n'avons obtenu que des traces de scatole.
-l'addition du nitrile acrylique sur l'indole,sous pression et en présence d'acide acétique,d'acide borique et d'acétate de cuivre se faisant exclusivement en 3,nous avons essayé de chauffer sous vide le (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole en présence de ces mêmes catalyseurs.Nous avons simplement récupéré une partie du produit de départ et n'avons pas obtenu de scatole.
-chauffage au reflux dans la potasse glycolique:le meilleur résultat a été,pour un chauffage de 6 heures dans la potasse glycolique 8N,l'obtention de scatole avec un rendement de 28% (non amélioré si on prolonge le chauffage 22 heures).Le produit complémentaire est l'acide (méthyl-3' indolyl-1')-2 propionique.
-chauffage avec de la soude aqueuse à 50%:
si l'on chauffe au reflux le (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole dans la soude aqueuse à 50%,on constate que très rapidement,il se forme du scatole qui est entraîné par l'eau et se condense dans le réfrigérant.
Nous avons obtenu un rendement très satisfaisant en scatole (73%) par chauffage au reflux suivi de pyrolyse.

Nous avons préparé le (carboxy-2'éthyl)-1 carboxyméthyl-3 indole selon le schéma: (avec R' = H)



Le (cyano-2'éthyl)-1 indolyl-3 acétate d'éthyle est obtenu par chauffage de la N-(cyano-2 éthyl) aniline et du bromo-4 acétylacétate d'éthyle au reflux de l'éthanol absolu,avec un rendement de 38%.La cyclisation ne se fait pas mieux dans de l'éthanol contenant du chlorure de zinc.Le nitrile-ester,liquide visqueux difficile à distiller, est aisément hydrolysé en (carboxy-2'éthyl)-1 carboxyméthyl-3 indole, que nous avons transformé en acide indolyl-3 acétique (30%).Après quelques essais,nous avons trouvé que les meilleures conditions étaient la pyrolyse du sel de sodium du diacide.

Nous avons effectué les mêmes opérations en partant de la N-(cyano-2 éthyl) p-anisidine,et obtenu les composés correspondants.Nous n'avons pas pu obtenir le méthyl-3 méthoxy-5 indole à partir de l'acide (méthyl-3' méthoxy-5' indolyl-1')-2 propionique en envoyant de la vapeur d'eau à 300° dans une solution de l'acide dans la potasse aqueuse (technique de Terentieff,106).Nous avons pu décyanoéthyler son nitrile par chauffage avec la soude aqueuse,ou la potasse dans le diéthylène glycol,mais le rendement est mauvais.

A partir de N-(cyano-2 éthyl) p-anisidine et de bromo-4 acétylacétate d'éthyle,nous avons pu obtenir par ébullition des réactifs dans l'éthanol absolu,le (cyano-2'éthyl)-1 éthoxycarbonylméthyl-3 méthoxy-5 indole,solide cristallisé dont l'hydrolyse donne le (carboxy-2'éthyl)-1 carboxyméthyl-3 méthoxy-5 indole.Ce diacide n'a pu être converti en acide (méthoxy-5 indolyl-3) acétique par pyrolyse de son sel de sodium;après un chauffage de une heure à 220-230°,nous avons recupéré le produit de départ,mais si nous portons la température à 240-250°,la fraction acide est une gomme brune incristallisable.

Partie expérimentale.

(Cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole:

XXVII , R' = H .

1°/ A partir de N-(cyano-2 éthyl) aniline et de chloracétone:

24,6g (0,17 mole) de N-(cyano-2 éthyl) aniline (111),F = 47-49° (littérature (112) F = 49°) et 7,8g de chloracétone sont chauffés au reflux 22h dans 30 ml d'éthanol absolu.Ensuite,on évapore l'alcool sous vide,jette sur de l'acide chlorhydrique 4N et extrait à l'éther.Après séchage et évaporation du solvant,il reste une huile claire qui cristallise en partie.Par cristallisation dans l'éthanol,on sépare 3,65g (23%) de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole,F = 88-89°5.

Analyse: $C_{12}H_{12}N_2$, Calc.%: C 78,23 H 6,57 N 15,21

Tr. : 78,12 6,70 15,15

2°/ A partir de N-(cyano-2 éthyl) aniline et de bromacétone:

27,4g de N-(cyano-2 éthyl) aniline et 12,9g de bromacétone sont chauffés au reflux 24h dans 35 ml d'éthanol anhydre.Après extraction conduite de la même manière,on obtient 9,6g de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole (55%).

Au cours d'autres essais,nous avons remarqué que si le chauffage n'était que de 16h,le rendement baissait à 33%;si le chauffage est prolongé 48h,le rendement est 51%.

Acide (méthyl-3' indolyl-1')-2 propionique:

1,84g (0,1 mole) de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole est hydrolysé par chauffage au reflux 1h1/2 avec 10 ml de potasse aqueuse à 10%. La solution parfaitement claire est extraite une fois à l'éther,puis acidifiée.Il précipite 1,86g (91%) d'acide (méthyl-3' indolyl-1')-2 propionique qui cristallise en aiguilles blanches,F = 84-85° (éther de pétrole 60-80°).

Analyse: $C_{12}H_{13}O_2N$, Calc.%: C 70,91 H 6,45 N 6,89

Tr. : 71,16 6,53 7,08

Obtention de scatole à partir de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole:

1°/Traitement par la potasse glycolique:

1°Essai:1,84g (0,01 mole) de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole est chauffé 4h au reflux dans 10 ml de potasse glycolique.On constate un dégagement d'ammoniac.On jette ensuite sur 100ml d'eau et extrait à l'éther.On obtient ainsi 0,26g de scatole (19%),F = 84-86°.
Echantillon authentique,F =91-93°
Mélange,F = 85-87°.
La solution aqueuse donne par acidification 1,49g (73%) d'acide (méthyl-3' indolyl-1')-2 propionique.
2°Essai:1,84g de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole est chauffé au reflux 6h dans 10ml de potasse glycolique 8N.On obtient 0,37g (28%) de scatole.
3°Essai:1,84g de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole est chauffé au reflux 22h dans 10ml de potasse glycolique 8N.On obtient 0,32g (24%) de scatole et 1,57g (75%) d'acide (méthyl-3' indolyl-1')-2 propionique.

2°/Traitement par la soude aqueuse à 50%:

3,1g de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 indole sont chauffés au reflux (160° environ) dans 15 ml de soude à 50% (solution faite avec 50g de soude en pastilles et 45 ml d'eau) pendant 1h.Puis on chauffe à sec et pyrolyse le contenu du ballon pendant 2h à 280-300°.Par extraction du distillat à l'éther,on obtient 2,1g d'une huile qui cristallise. Après recristallisation dans l'éther de pétrole,il reste 1,61g (73%) de scatole,F = 90-91°5
Echantillon authentique,F = 92-93°
Mélange,F = 91-93°.

(Cyano-2'éthyl)-1 indolyl-3 acétate d'éthyle:

XXVIII , R = H

1°Ebullition des réactifs dans l'éthanol absolu:

117g (0,8 mole) de N-(cyano-2 éthyl) aniline et 83,6g (0,4 mole) de bromo-4 acétylacétate d'éthyle sont chauffés au reflux dans 180 ml d'éthanol absolu pendant 24h.Après évaporation du solvant sous vide, on jette sur acide chlorhydrique 4N,extrait au chloroforme,sèche et distille.On obtient 39g (38%) d'une huile très visqueuse,difficile à distiller,$Eb_{0,8}$ =180-200°.Le rendement reste le même si on chauffe 48h.

2°/A 29,2g (0,2 mole) de N-(cyano-2 éthyl) aniline,on ajoute 20,9g (0,1 mole) de bromo-4 acétylacétate d'éthyle.Après 2 jours de repos, on reprend par le benzène anhydre et essore 21g (92%) de bromhydrate de l'amine de départ.La solution benzénique est évaporée et l'huile restante est dissoute dans 80 ml d'éthanol contenant 13,6g de chlorure de zinc.Le mélange est chauffé au reflux 24h.Après extraction habituelle on distille 5,5g (21%) de nitrile-ester attendu.

(Carboxy-2'éthyl)-1 carboxyméthyl-3 indole:

XXIX , R' = H

3,84g de (cyano-2'éthyl)-1 indolyl-3 acétate d'éthyle sont chauffés au reflux avec 45 ml de potasse N pendant 3h.Après refroidissement, on extrait une fois à l'éther,puis précipite par acidification 3,43g (92%) de (carboxy-2'éthyl)-1 carboxyméthyl-3 indole,qui est recristallisé dans le benzène (où il est très peu soluble) ou dans éthanol-eau.
F = 132-133°5.

Analyse: $C_{13}H_{13}O_4N$, Calc.%: C 63,15 H 5,30 N 5,67
Tr. : 63,21 5,27 5,92

Acide indolyl-3 acétique:

1,24g de (carboxy-2'éthyl)-1 carboxyméthyl-3 indole est dissous dans 12 ml de soude à 50%.Puis on évapore la solution,chauffe progressivement à sec le sel de sodium et maintient le ballon 1h à 285-300°.Ensuite,on reprend par l'eau,extrait à l'éther qui entraîne 0,130g (10%) de scatole et acidifie.On extrait de nouveau à l'éther et obtient 0,74g d'un solide beige cristallisé.Après recristallisation dans le benzène,on obtient 0,37g (42%) d'acide indolyl-3 acétique,F = 155-157°
Echantillon authentique,F = 159-160°
Mélange,F = 156-158°5.

(Cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 méthoxy-5 indole:

XXVII , R' = CH_3O-5

52,8g (0,30 mole) de N-(cyano-2 éthyl) p-anisidine (111),F = 58-60° (littérature (112) F = 57-58°) et 13,9g (0,15 mole) de chloracétone sont chauffés au reflux 24h dans 30 ml d'éthanol anhydre.Après traitement habituel,on sépare une huile insoluble dans l'acide chlorhydrique 4N,qui donne par cristallisation dans l'éthanol 12,7g (38%) de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 méthoxy-5 indole,aiguilles blanches,F = 79-80°

Analyse: $C_{13}H_{14}O\ N_2$, Calc.%: C 72,87 H 6,59 N 13,08
Tr. : 73,12 6,61 13,19

Acide (méthyl-3' méthoxy-5' indolyl-1')-2 propionique:
XXVII, R' = CH_3O-5

6,42g (0,03 mole) de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 méthoxy-5 indole sont chauffés au reflux 2h1/2 dans 35 ml de potasse à 10% avec agitation constante.Après refroidissement,la solution parfaitement claire est extraite à l'éther,puis acidifiée;il précipite 6,9g d'acide (méthyl-3' méthoxy-5' indolyl-1')-2 propionique qui,par recristallisation dans benzène-éther de pétrole 60-80°,donnent 5,65g (80%) de produit purifié,F = 86-87°.
Analyse, $C_{13}H_{15}O_3\ N$, Calc.%: C 66,93 H 6,48 N 6,01
Tr. : 66,71 6,34 6,06

Obtention de méthyl-3 méthoxy-5 indole,à partir de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 méthoxy-5 indole.
1°/Traitement par la soude aqueuse à 50%:
2,14g (0,1 mole) de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 méthoxy-5 indole sont chauffés au reflux (170° environ) pendant 1h dans 10ml de soude à 50%. Puis on chauffe à sec.L'eau entraîne une huile qui cristallise dans le réfrigérant.On chauffe 2h à 270-290°(en refroidissant de temps en temps pour ajouter un peu d'eau afin de favoriser la distillation.). Le distillat est extrait à l'éther;le contenu du ballon de pyrolyse est repris par l'eau et extrait également.Les solutions éthérées renferment 0,94g d'une huile que nous traitons par une solution de 1,6g d'acide pricrique dans 8ml d'éthanol.Le picrate rouge foncé qui précipite est détruit par filtation sur alumine dans le benzène.On obtient ainsi 0,56g (34%) de méthyl-3 méthoxy-5 indole,F = 62-64° (après une recristallisation dans l'éther de pétrole).
La littérature indique F = 66° (113).
Spectre UV: λ = 227 mμ ε = 19.300 très aplati
λ = 282 mμ ε = 5.100
λ = 304 mμ ε = 3.800
317 mμ épaulement

2°/Traitement par la potasse dans le diéthylène glycol:
1,07g de (cyano-2'éthyl)-1 méthyl-3 méthoxy-5 indole sont chauffés

au reflux (190-210°) dans 10 ml de diéthylène glycol contenant 3g de potasse (solution 5N) pendant 4h.Après refroidissement,on verse sur 100 ml d'eau et extrait à l'éther 0,18g (20%) de méthyl-3 méthoxy-5 indole,F = 60-62°.

(Cyano-2'éthyl)-1 éthoxycarbonylméthyl-3 méthoxy-5 indole:
XXVIII , R' = CH_3O-5

52,8g (0,3 mole) de N-(cyano-2 éthyl) p-anisidine et 31,3g de bromo-4 acétylacétate d'éthyle sont chauffés au reflux 24h dans 75 ml d'éthanol anhydre.L'extraction habituelle donne une huile visqueuse brune,et par cristallisation dans l'éthanol,on obtient 8,5g (20%) de (cyano-2'éthyl)-1 éthoxycarbonylméthyl-3 méthoxy-5 indole,F = 84-86°.

Analyse, $C_{16}H_{18}O_3N_2$,	Calc.%:	C 67,11	H 6,34	N 9,78
	Tr. :	67,34	6,27	9,71

(Carboxy-2'éthyl)-1 carboxyméthyl-3 méthoxy-5 indole:
XXIX , R' = CH_3O-5

On hydrolyse 1,43g (0,005 mole) de l'ester-nitrile précédent par 15 ml de potasse aqueuse à 10%,en chauffant pendant 2h1/2 avec agitation constante.On obtient 1,35g de (carboxy-2'éthyl)-1 carboxyméthyl-3 méthoxy-5 indole,F = 187-188° (éthanol-eau).

Analyse, $C_{14}H_{15}O_5N$,	Calc.%:	C 60,64	H 5,45	N 5,05
	Tr. :	60,68	5,59	5,16

Conclusion.

Au cours de ce travail,nous avons montré que l'on pouvait préparer facilement les esters éthyliques d'acides indolyl-3 acétiques, (indolyl-3')-2 propioniques et (indolyl-3')-2 isobutyriques N-substitués à partir des produits simples que sont les amines aromatiques secondaires et le bromo-4 acétylacétate d'éthyle,le bromo-4 méthyl-2 acétylacétate d'éthyle et le bromo-4 diméthyl-2,2 acétylacétate d'éthyle.Les synthèses de composés de cette classe ordinairement employées comportent de nombreuses étapes ou exigent la mise en oeuvre de matières premières coûteuses si l'on part d'un noyau indole déjà formé.

Dans la série du tétrahydro-1,2,3,4 carbazole,nous avons pu préparer à partir d'amines aromatiques secondaires et de bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone,des esters d'acides tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxyliques-4 N-substitués.Par aromatisation,on passe aux esters d'acides carbazole carboxyliques-4 N-substitués.Les méthodes décrites jusqu'à présent pour obtenir cette classe de composés sont basées sur la cyclisation d'après Fischer de la phénylhydrazone de la m-carboxycyclohexanone,cyclisation qui conduit à un mélange d'acides tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxyliques-5 et -7 où domine l'acide -7.La séparation de l'acide -5 par cristallisation fractionnée constitue une étape diffile et le rendement en ce produit est mauvais.
A partir d'amines primaires,nous avons obtenu avec d'excellents rendements les esters des acides tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxyliques-1 et non -4.La cyclisation se fait donc dans ce cas avec réarrangement.

L'étude de la cyclisation de la N-éthylanilino-1 propanone-2 nous a montré que la cyclisation d'une α-arylaminocétone tertiaire pouvait être réalisée sans catalyse acide.Nous avons constaté que le simple chauffage dans des solvants appropriés provoque la cyclisation;il semble y avoir une certaine relation entre aptitude à donner un proton et à cycliser.Les meilleures conditions nous ont semblé

être le chauffage dans le glycol,et cette technique appliquée à différentes α-arylaminocétones tertiaires nous a donné régulièrement les indoles attendus avec de bons rendements.Nous espérions appliquer cette technique à des α-arylaminocétones secondaires et éviter le réarrangement que l'on observe en général lors de leur cyclisation. Mais dans ce cas,la cyclisation se fait avec un très mauvais rendement, et nous avons constaté que la cyclisation thermique du produit de condensation de l'aniline et de la bromo-6 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone conduisait à l'acide tétrahydro-1,2,3,4 carbazole carboxylique-1.Donc, nous n'avons pas évité le réarrangement.Il faut cependant remarquer qu'il se peut que ce réarrangement intervienne lors de la préparation de l'α-arylaminocétone,et non au cours de la cyclisation.Nous pensons que la biosynthèse des composés indoliques comporte une cyclisation d'α-arylaminocétones dans des conditions douces comme celles que nous avons étudiées,et nous poursuivons nos recherches dans ce domaine.

Nous avons pu obtenir des indoles substitués uniquement en 3 en préparant,à partir d'amines N-cyanoéthylées et d'α-halogénocétones, des indoles N-cyanoéthylés que nous avons décyanoéthylés.C'est ainsi que nous avons obtenu du scatole,de l'acide indolyl-3 acétique et du méthyl-3 méthoxy-5 indole.Malheureusement,les conditions de la décyanoéthylation utilisées jusqu'ici étant énergiques,la méthode ne peut être appliquée à des composés fragiles.

Qu'il me soit permis d'exprimer ma très grande gratitude à Monsieur le Professeur Julia,qui a bien voulu diriger ce travail et m'a permis de le mener à bien par ses conseils judicieux.
Que Monsieur le Professeur Lederer et Monsieur le Professeur Cadiot qui ont accepté de le juger trouvent ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

Je remercie vivement tous mes camarades de laboratoire de l'aide amicale qu'ils m'ont apportée.

Les analyses de ce travail ont été effectuées au laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure sous la direction de Madame Grandchamp,et au service central de Microanalyse du Centre National de la Recherche Scientifique dirigé par Monsieur Lévy.Les spectres infra-rouge ont été déterminés dans les services de Mademoiselle le Professeur Quintin à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie,de Monsieur le Professeur Wiemann à l'Ecole Normale Supérieure et de Monsieur le Professeur Guy à la Faculté de Pharmacie.Je leur sais gré de m'avoir aidée.

Bibliographie.

1-F.KOGL,A.J.HAAGEN-SMIT et H.ERXLEBEN, Z.physiol.Chem.,1934,228,90

2-M.GREEN et H.J.FULLER,Science,1948,108,415, Chem.Abstr.1949,43,2357

3-M.M.RAPPORT,A.A.GREEN et I.H.PAGE, J.biol.Chem. 1948,176,1237

4- " " " , J.biol.Chem. 1948,176,1243

5-R.W.JACKSON et R.H.F.MANSKE, Canad.J.Research, 1935,13,170,
Chem.Abstr. 1936,30,455

6-G.M.BADGER,B.J.CHRISTIE,H.J.RODDA etJ.M.PRYKE, J.chem.Soc.1958,1179

7-R.MAJIMA et T.HOSHINO, Ber. 1925,58B,2042

8-A.STOLL,F.TROXLER,J.PEYER et A.HOFMANN,Helv.chim.Acta, 1955,38,1452

9-F.TROXLER,F.SEEMANN et A.HOFMANN, Helv.chim.Acta, 1959,42,2073

10-C.D.NENITZESCU et D.RAILEANU,Acad.Rep.pop.Romine Studii cercetàri
Chim.,1959,7,243 , Chem.Abstr.,1960,54,7681

11-E.SHAW , J.amer.chem.Soc.,1955,77,4319

12-S.W.FOX et M.W.BULLOCK, J.amer.chem.Soc.,1951,73,2754

13- " " , J.amer.chem.Soc.,1951,73,2756

14- " " , J.amer.chem.Soc.,1951,73,5155

15-F.E.KING et P.L'ECUYER, J.chem.Soc.,1934,1901

16-C.D.NENITZESCU et D.RAILEANU, Ber.1958,91,1141

17-F.MOHLAU, Ber.1882,15,2480

18-E.FISCHER et TH.SCHMITT, Ber.,1888,21,1071,1811

19-A.BISCHLER et H.BRION,Ber.,1892,25,2860

20-A.BISCHLER et FIREMAN,Ber.1893,26,1336

21-F.R.JAPP et T.S.MURRAY,Ber.,1893,26,2638

22-N.CAMPBELL et R.C.COWPER,J.chem.Soc.,1935,1208

23a-P.E.VERKADE ET E.F.J.JANETSKY,Rec.Trav.chim.Pays-Bas,1943,62,763

b- " " " ,1943,62,775

c-E.F.J.JANETSKY et P.E.VERKADE, " ,1945,64,129

d-P.E.VERKADE et E.F.J.JANETSKY, " ,1945,64,139

e-E.F.J.JANETSKY,P.E.VERKADE et J.LIESTE,Rec.Trav.chim.Pays-Bas,
1946,65,193

f-E.F.J.JANETSKY,P.E.VERKADE et J.LIESTE,Rec.Trav.chim.Pays-Bas,
1946,65,691

g-P.E.VERKADE,J.LIESTE et F.W.MEERBURG,Rec.Trav.chim.Pays-Bas,
1946,65,897

h-E.F.J.JANETSKY et P.E.VERKADE,Rec.Trav.chim.Pays-Bas,1946,65,905

i-P.E.VERKADE et J.LIESTE,Rec.Trav.chim.Pays-Bas,1946,65,912

24-H.F.CROWTHER,F.G.MANN et D.PURDIE, J.chem.Soc.,1943,58
25-F.WEYGAND et E.RICHTER,Ber.,1955,88,499
26-P.L.JULIAN et J.PIKL,J.amer.chem.Soc.,1933,55,2105
27-J.MEISENHEIMER,L.ANGERMANN,O.FINN et E.WIEWEY,Ber.,1924,57,1744
28-K.H.BAUER et K.BUHLER, Arch.der Pharmazie,1924,262,128
29-F.BROWN et F.G.MANN,J.chem.Soc.,1948,858
30-P.L.JULIAN,read at Fall Meeting of the amer;chem.Soc. in Chicago,1933
31-S.N.Mc GEOCH et T.S.STEVENS,J.chem.Soc.,1935,1032
32-R.M.COWPER et T.S.STEVENS,J.chem.Soc.,1947,104L
33-C.MEITZER,D.MOHLO et Y.BERGER,Bull.Soc.chim.,1950,555
34-K.LE ROI NELSON et R.L.SEIFELD,J.amer.chem.Soc.,1958,80,5957
35-M.TCHOUBAR,Bull.Soc.Chim.,1955,1363
36-A.KIRRMANN,Bull.Soc.Chim.,1961,657
37-P.L.JULIAN,E.W.MEYER,A.MAGNANI et W.COLE,J.amer.chem.Soc.,1945,67,1203
38-H.H.STRAIN,J.amer.chem.Soc.,1929,21,269
39-M.GARRY,Ann.Chim.,1942,17,5
40-W.J.HICKINBOTTOM,J.chem.Soc.,1934,1700
41-F.BROWN et F.G.MANN,J.chem.Soc, 1948,847
42-C.E.BLADES,MURRAY HILLS,N.J. et A.L.WILDS,J.org.Chem.,1956,21,1013
43-M.JULIA et G.TCHERNOFF,Bull.Soc.chim.,1960,741
44-P.E.VERKADE,E.F.P.JANETSKY,WERNER et J.LIESTE,Verslagen Ned.Akad.v. Wetenschappen,Afd.Natuur Kunde,vol.LII,p 295
45-A.A.MORTON et W.R.SLAUNWHITE,J.biol.Chem.,1949,179,259
46-V.M.MICOVIC et M.Lj.MIHAILOVIC,J.org.Chem.,1953,18,1190
47-REVERDIN et A.LE LUC,Ber.,1914,47,1538
48-P.K.KADOBA et S.P.MASSIE,J.org.Chem.,1957,22,333
49-A.ROE et J.A.MONTGOMERY,J.amer.chem.Soc.,1953,75,910
50-W.R.BOEHME,J.amer.chem.Soc.,1953,75,2502
51-M.CONRAD-SCHMIDT,Ber.1896,29,1042
52-J.L.KNUNJAUZ,Chem.Zbl,1939 II,618
53-K.FOLKERS et H.ADKINS,J.amer.chem.Soc.,1931,53,1416
54-W.PAWLOW,Ber.,1883,16,486
55-A.JONSSON,SVENSK.Kemisk Tidskrift,1955,67,188
56-M.JULIA,P.MANOURY et J.IGOLEN,C.R.Acad.Sci.,1960,251,394
57-F.BALLAUF et A.SCHMIDT,GER.533.471,Friedlander 1931,18,639
58-A.H.ORR et M.TOMLINSON,J.chem.Soc.,1957,5097
59-H.J.TEUBER et K.SCHNEE,Ber.1958,91,2089
60-B.CLIFFORD,P.NIXON,C.SAINT et M.TOMLINSON,J.chem.Soc.,1961,3516

61-N.CAMPBELL et R.C.COWPER,J.chem.Soc.,1935,1208
62-N.CAMPBELL et E.B.Mc CALL,J.chem.Soc.,1950,2870
63-J.A.CUMMINS et M.L.TOMLINSON,J.chem.Soc.,1955,3475
64-H.J.TEUBER et G.STAIGER,Ber.,1959,92,2385
65-J.IGOLEN,Thèse Doctorat 3°Cycle,Paris,1959
66-K.T.POTTS et J.E.SAXTON,J.chem.Soc.,1954,2641
67-H.ERDTMAN et A.JONSSON,Acta chem.scand.,1954,8,119
68-M.HASEGAWA,Pharm.Bull.Japan,1953,1,50, Chem.Abstr.,1955,49,12470
69-E.FROLICH et E.WEDEKIND,Ber.,1907,40,1009
70-E.DIEPOLDER,Ber.,1899,32,3514
71-BORY et C.MENTZER,Bull,Soc.chim.,1953,814
72-H.R.SNYDER et E.L.ELIEL,J.amer.chem.Soc.,1948,70,1703
73-J.C.SHEEHAN et C.MUMAW,J.amer.chem.Soc.,1950,72,2127
74-H.R.SNYDER,L.A.BROOKS et S.H.SHAPIRO,Organic Syntheses,Coll.Vol.II, p 531
75-K.OTT,GER.374.098,Chem.Abstr.,1924,18,2175
76-N.A.JONES et M.L.TOMLINSON,J.chem.Soc.,1953,4114
77-E.CAMPAIGNE et R.D.LAKE,J.org.Chem.,1959,24,478
78-B.WITKOP et J.B.PARRICK,J.amer.chem.Soc.,1953,75,2572
79-P.H.CARTER,S.G.P.PLANT et M.TOMLINSON,J.chem.Soc.,1957,2210
80-R.C.G.MOGGRIDGE et S.G.P.PLANT,J.chem.Soc.,1937,1125
81-W.M.COLLAR et S.G.P.PLANT,J.chem.Soc.,1926,808
82-E.F.M.STEPHENSON,Organic syntheses,Coll.Vol.III,p 475
83-H.GILMAN et S.M.SPATZ,J.org.Chem.,1952,17,860
84-B.M.BARCLAY et N.CAMPBELL,J.chem.Soc.,1945,530
85-E.F.BRISCOE et S.G.P.PLANT,J.chem.Soc.,1928,1991
86-N.J.LEONARD,H.S.GUTOWSKY,W.J.MIDDLETON et E.M.PETERSEN,J.amer. chem.Soc.,1952,74,4070
87-R.S.RASMUSSEN et R.R.BRATTAIN,J.amer.chem.Soc.,1949,71,1073
88-M.L.BENDER et J.FIGUERAS,J.amer.chem.Soc.,1953,75,6304
89-CHANG-KONG CHUANG,YU LIN TIEN et YAO TSENG,Ber.,1935,68,864
90-W.E.BACHMANN et S.KUSHNER,J.amer.chem.Soc.,1943,65,1963
91-N.A.MILAS,USP 2.407.673,Chem.Abstr.,1947,41,779
92-G.PLANCHER,B.CECCHETTI,C.LUIGI,Gazz.chim.ital.,1929,59,334
93-J.T.FITZPATRICK et R.D.HISER,J.org.Chem.,1957,22,1703
94-J.B.BROWN,H.B.HERBST,W.R.H.JONES,J.chem.Soc.,1952,3172
95-J.W.MAGEE et H.R.HENZE,J.amer.chem.Soc.,1940,62,910

96-A.I.VOGEL,A Textbook of practical organic Chemistry,Longmans, Third Edition,p 1068

97-W.H.INCE,Ann.Chem.,1889,253,35

98-W.REPPE et H.UFFER,GER 698.273,Chem.Abstr.,1941,35,6807

99-R.C.BLUME et H.G.LINDWALL,J.org.Chem.,1945,10,255

100-W.E.NOLAND et P.J.HARTMAN,J.amer.chem.Soc.,1954,76,3227

101-W.E.NOLAND,G.M.CHRISTENSEN,G.L.SAUER et G.G.S.DUTTON,J.amer.chem. Soc.,1955,77,456

102-W.E.NOLAND et R.F.LANGE,J.amer.chem.Soc.,1959,81,1203

103-W.E.NOLAND et R.A.HOVDEN,J.org.Chem.,1959,24,894

104-H.R.SNYDER et J.A.MAC DONALD,J.amer.chem.Soc.,1955,77,1257

105-H.E.JOHNSON et D.C.CROSBY,J.org.Chem.,1960,25,569

106-A.P.TERENTIEFF,A.N.KOST et V.A.SMIT,Zh.obshch.Khim.,1955,25,1959

107- " " " ,Zh.obshch.Khim.,1956,26,557

108-J.SZMUSZKOVICZ,J.amer.chem.Soc.,1957,79,2819

109-A.P.GRAY et N.L.ARCHER,J.amer.Chem.Soc.1957,79,3555

110-A.N.GRINEV,N.E.RODZEVITCH et A.P.TERENTIEFF,Zh.obshch.Khim.1957, 27,1690

111-R.C.ELDERFIELD,W.J.GENSLER,T.H.BEMBY,C.B.KREMER,F.BRODA,H.A.HAGEMAN et J.D.HEAD,J.amer.chem.Soc.,1946,68,1262

112-A.F.BEKHLI,Zh.obshch.Khim.,1951,21,86

113-K.G.BLAIKIE et W.H.PERKIN,J.chem.Soc.,1924,296

TABLE DES MATIERES.

Introduction.		1
1°Partie:	Préparation d'acides indolyl-3 acétiques, (indolyl-3')-2 propioniques et (indolyl-3')-2 isobutyriques N-substitués,et d'un amide indolique	20
	Partie expérimentale	29
2°Partie:	Préparations dans la série du tétrahydrocarbazole	39
	Partie expérimentale	49
3°Partie:	Cyclisations d'α-arylaminocétones sans catalyse acide.	63
	Partie expérimentale	70
4°Partie:	Préparation d'indoles N-cyanoéthylés, et décyanoéthylation.	81
	Partie expérimentale.	86
Bibliographie:		94

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Applications de la Polarographie en Chimie Organique.

Vu et approuvé:
Paris,le 8 février 1962
Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie
de Paris,

Jean ROCHE